

"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材



卫生部"十二五"规划教材

全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

儿科学

Pediatrics

第8版

主　编　王卫平

副主编　毛　萌　李廷玉　申昆玲　常立文



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE





"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材



卫生部"十二五"规划教材
全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材
全国高等学校教材

儿　科　学

Pediatrics

第8版

主　编　王卫平

副主编　毛　萌　李廷玉　申昆玲　常立文

编　者（以姓氏笔画为序）

王治平（上海交通大学）
王卫平（复旦大学）
毛　萌（四川大学）
方建培（中山大学）
申昆玲（首都医科大学）
孙　梅（中国医科大学）
孙立荣（青岛大学）
杜立中（浙江大学）
李　秋（重庆医科大学）
李昌崇（温州医科大学）
李廷玉（重庆医科大学）
何庆南（中南大学）
罗小平（华中科技大学）
桂永浩（复旦大学）
夏晓玲（昆明医科大学）
顾学范（上海交通大学）
徐　虹（复旦大学）
黄松明（南京医科大学）
盛光耀（郑州大学）
常立文（华中科技大学）
梁　东（吉林大学）
薛辛东（中国医科大学）

学术秘书　钱莉玲（复旦大学）

007123

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

儿科学 / 王卫平主编．—8版．—北京：人民卫生出版社，2013

ISBN 978-7-117-17136-6

Ⅰ．①儿…　Ⅱ．①王…　Ⅲ．①儿科学－医学院校－教材
Ⅳ．①R72

中国版本图书馆CIP数据核字（2013）第086920号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询，在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，大众健康资讯

版权所有，侵权必究！

儿　科　学

第8版

主　　编：王卫平
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：北京人卫印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　　印张：31
字　　数：853千字
版　　次：1979年10月第1版　　2013年3月第8版
　　　　　2013年3月第8版第1次印刷（总第68次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-17136-6/R·17137
定　　价：66.00元
打击盗版举报电话：**010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com**
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

全国高等学校五年制本科临床医学专业
第八轮规划教材修订说明

全国高等学校五年制本科临床医学专业卫生部规划教材自 1978 年第一轮出版至今已有 35 年的历史。几十年来，在教育部、卫生部的领导和支持下，以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代德高望重、有丰富的临床和教学经验、有高度责任感和敬业精神的国内外著名院士、专家、医学家、教育家参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作，使我国的五年制本科临床医学教材从无到有，从少到多，从多到精，不断丰富、完善与创新，形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的由规划教材、配套教材、配套光盘、数字出版、网络增值服务组成的立体化教材格局。这套教材为我国千百万医学生的培养和成才提供了根本保障，为我国培养了一代又一代高水平、高素质的合格医学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献，并通过教材的创新建设和高质量发展，推动了我国高等医学本科教育的改革和发展，促进了我国医药学相关学科或领域的教材建设和教育发展，走出了一条适合中国医药学教育和卫生事业发展实际的具有中国特色医药学教材建设和发展的道路，创建了中国特色医药学教育教材建设模式。老一辈医学教育家和科学家们亲切地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材。

本套第八轮教材修订启动之时，正是全球医学教育百年反思之际，更是我国医疗卫生体制改革和医学教育改革全方位深入推进之时，教育部、卫生部共同召开了全国医学教育改革工作会议，启动了“5+3”为主体的临床医学教育综合改革，形成了以医改推动教改，教改服务医改的历史发展格局。人民卫生出版社和全国高等医药教材建设研究会紧紧抓住医学教育综合改革的历史发展机遇期，以全国高等学校五年制本科临床医学专业第八轮规划教材全面启动为契机，以规划教材创新建设，全面推进国家级规划教材建设工作，服务于医改和教改。

第八轮教材的修订原则是积极贯彻落实教育部、卫生部关于实施临床医学教育综合改革的意见，努力优化人才培养结构，坚持以需求为导向，构建发展以“5+3”模式为主体的临床医学人才培养体系；改革课程体系、教学内容、教学方法和评价考核办法；将医德教育贯穿于医学教育的全过程，强化临床实践教学，采取多种措施，切实落实好“早临床、多临床、反复临床”的要求，提高医学生的临床实践能力。

在全国医学教育综合改革精神鼓舞下和老一辈医学家奉献精神的感召下，全国一大批临床教学、科研、医疗第一线的中青年专家、学者、教授继承和发扬了老一辈的优秀传统，以严谨治学的科学态度和无私奉献的敬业精神，积极参与第八轮教材的修订和建设工作，紧密结合五年制临床医学专业培养目标、高等医学教育教学改革的需要和医药卫生行业人才的需求，借鉴国内外医学教育教学的经验和成果，不断创新编写思路和编写模式，不断完善表现形式和内容，不断提升编写水平和质量，已逐渐将每一部教材打造成了学科精品教材，使第八轮全套教材更加成熟、完善和科学，从而构建了适合“5+3”为主体的医学教育综合改革需要和卓越临床医师培养需求的教材体系，推动了适合中国国情的五年制本科临床医学专业课程体系的建设

本次修订和编写特点如下：

1. 教材编写修订工作是在教育部、卫生部的领导和支持下，按照“5+3”为主体的临床医学教育综合改革的时间表、路线图和施工图进行顶层设计，由全国高等医药教材建设研究会规划，全国临床医学专业教材评审委员会审定，院士、专家把关，全国各医学院校知名专家、教授编写，人民卫生出版社高质量精品出版。

2. 教材编写修订工作是根据教育部培养目标、卫生部行业要求、社会用人需求，在全国进行科学调研的基础上，借鉴国内外医学人才培养模式和教材建设经验，充分研究论证本专业人才素质要求、学科体系构成、课程体系设计和教材体系规划后，科学进行的。

3. 在全国广泛、深入调研的基础上，总结和汲取了前七轮教材的编写经验和成果，尤其是对一些不足之处进行了大量的修改和完善，并在充分体现科学性、权威性的基础上，更考虑其全国范围的代表性和适用性。

4. 教材编写修订工作着力进行课程体系的优化改革和教材体系的建设创新——科学整合课程、淡化学科意识、实现整体优化、注重系统科学、保证点面结合。继续坚持“三基、五性、三特定”的教材编写原则，以确保教材质量。

5. 为配合教学改革的需要、减轻学生负担和体现“干细胞”教材特色，全套教材精炼文字、压缩字数，注重提高内容质量，并根据学科需要，采用大16开国际开本、双色或彩色印刷，以提高印装质量和可读性。同时，在每一页都增加了留白，便于学生记录和标记书中重点知识。

6. 为满足教学资源的多样化需求，实现教材系列化、立体化和数字化建设，大部分教材配有配套教材和数字出版的教学资料，并实现了全套教材的网络增值服务，方便老师教学和学生自主学习，实现了数字化资源共享。

第八轮教材共有53种，其中新增2种，即《医患沟通》和《肿瘤学概论》；更名1种，即《急诊医学》更名为《急诊与灾难医学》；合并2种，即《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》。全套教材均为**“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材**（除《肿瘤学概论》外）和**卫生部“十二五”规划教材**，于2013年6月全部出版发行。

本套教材是在我国医学教育综合改革，构建“5+3”为主体的临床医学人才培养体系背景下组织编写的，希望全国广大院校在使用过程中能够多提供宝贵意见，反馈使用信息，以逐步修改和完善教材内容，提高教材质量，为第九轮教材的修订工作建言献策。

全国高等学校五年制本科临床医学专业

第八轮

1.	医用高等数学	第6版	主编　张选群	副主编　马建忠　吕丹　刘春扬
2.	医学物理学	第8版	主编　王磊　冀敏	副主编　李晓春　吴明海
3.	基础化学	第8版	主编　魏祖期　刘德育	副主编　李雪华　陈朝军
4.	有机化学	第8版	主编　陆阳　刘俊义	副主编　叶玲　邓健
5.	医学生物学	第8版	主编　傅松滨	副主编　王培林　刘佳
6.	系统解剖学	第8版	主编　柏树令　应大君	副主编　丁文龙　刘学政　孙晋浩
7.	局部解剖学	第8版	主编　刘树伟　李瑞锡	副主编　张绍祥　王惠君
8.	组织学与胚胎学	第8版	主编　邹仲之　李继承	副主编　曾园山　周莉
9.	生物化学与分子生物学	第8版	主编　查锡良　药立波	副主编　周春燕　冯作化　方定志　何凤田
10.	生理学	第8版	主编　朱大年　王庭槐	副主编　罗自强　管又飞　金学隆
11.	医学微生物学	第8版	主编　李凡　徐志凯	副主编　黄敏　郭晓奎
12.	人体寄生虫学	第8版	主编　诸欣平　苏川	副主编　吴忠道　李朝品
13.	医学免疫学	第6版	主编　曹雪涛	副主编　熊思东　姚智
14.	病理学	第8版	主编　李玉林	副主编　文继舫　唐建武　来茂德　步宏
15.	病理生理学	第8版	主编　王建枝　殷莲华	副主编　吴立玲　孙连坤　李文斌
16.	药理学	第8版	主编　杨宝峰	副主编　苏定冯
17.	医学心理学	第6版	主编　姚树桥　杨彦春	副主编　杨艳杰　潘芳　赵旭东
18.	法医学	第6版	主编　王保捷　侯一平	副主编　丛斌　赵子琴
19.	诊断学	第8版	主编　万学红　卢雪峰	副主编　刘成玉　胡申江　康熙雄　杨炯
20.	医学影像学	第7版	主编　白人驹　徐克	副主编　韩萍　龚启勇　张雪林　王滨
21.	内科学	第8版	主编　葛均波　徐永健	副主编　梅长林　唐承薇　王辰　周晋
22.	外科学	第8版	主编　陈孝平　汪建平	副主编　秦新裕　刘玉村　张英泽
23.	妇产科学	第8版	主编　谢幸　苟文丽	副主编　林仲秋　狄文　马丁　孔北华
24.	儿科学	第8版	主编　王卫平	副主编　毛萌　李廷玉　申昆玲　常立文
25.	神经病学	第7版	主编　贾建平　陈生弟	副主编　崔丽英　王伟
26.	精神病学	第7版	主编　郝伟　于欣	副主编　许毅　吴爱勤　李涛　刘金同

27. 传染病学 第 8 版 主编 李兰娟 任 红 副主编 高志良 牛俊奇
28. 眼科学 第 8 版 主编 赵堪兴 杨培增 副主编 瞿 佳 姚 克
29. 耳鼻咽喉头颈外科学 第 8 版 主编 田勇泉 副主编 韩东一 迟放鲁 孙爱华
30. 口腔科学 第 8 版 主编 张志愿 俞光岩 副主编 凌均棨 杨丕山
31. 皮肤性病学 第 8 版 主编 张学军 副主编 陆洪光 高兴华
32. 核医学 第 8 版 主编 李少林 王荣福 副主编 张永学 匡安仁
33. 流行病学 第 8 版 主编 沈洪兵 齐秀英 副主编 刘 民 叶冬青
34. 卫生学 第 8 版 主编 朱启星 副主编 牛 侨 吴小南
35. 预防医学 第 6 版 主编 傅 华 副主编 段广才 黄国伟
36. 中医学 第 8 版 主编 高鹏翔 副主编 卜 平 陈金水 陈利国
37. 医学计算机应用 第 5 版 主编 袁同山 阳小华 副主编 白宝钢
38. 体育 第 5 版 主编 裴海泓 副主编 程 鹏
39. 医学细胞生物学 第 5 版 主编 陈誉华 副主编 杨 恬 刘艳平
40. 医学遗传学 第 6 版 主编 左 伋 副主编 顾鸣敏 张咸宁
41. 临床药理学 第 5 版 主编 李 俊 副主编 刘克辛 袁 洪
42. 医学统计学 第 6 版 主编 李 康 贺 佳 副主编 杨土保 马 骏
43. 医学伦理学 第 4 版 主编 孙福川 王明旭 副主编 陈晓阳 宫福清
44. 临床流行病学与循证医学 第 4 版 主编 刘续宝 王素萍 副主编 孙业桓 时景璞
45. 康复医学 第 5 版 主编 黄晓琳 燕铁斌 副主编 王宁华 励建安
46. 医学文献检索与论文写作 第 4 版 主编 郭继军 副主编 马 路 张 帆
47. 卫生法 第 4 版 主编 汪建荣 副主编 达庆东 田 侃
48. 医学导论 第 4 版 主编 马建辉 闻德亮 副主编 肖海鹏 郭永松 曹德品
49. 全科医学概论 第 4 版 主编 祝墡珠 副主编 胡传来 路孝琴
50. 麻醉学 第 3 版 主编 杨拔贤 李文志 副主编 刘 进 姚尚龙 郭曲练 邓小明
51. 急诊与灾难医学 第 2 版 主编 沈 洪 刘中民 副主编 王育珊 周荣斌 于学忠
52. 医患沟通 主编 王锦帆 尹 梅 副主编 唐宏宇 赵明杰
53. 肿瘤学概论 主编 王冠军 赫 捷 副主编 张清媛 李 薇 周云峰



第六届全国高等学校五年制本科临床医学专业
教材评审委员会名单

顾　　问

沈晓明　王德炳　刘德培　吴孟超　刘允怡

主任委员

陈灏珠　钟南山

副主任委员

王卫平　杨宝峰　龚非力　柯　杨　石应康　郑树森

委　　员（以姓氏笔画为序）

王　滨　王冠军　王家良　王鸿利　文历阳　文民刚　文继舫
孔北华　田勇泉　白　波　白人驹　冯友梅　吕兆丰　朱明德
刘吉成　闫剑群　李玉林　步　宏　吴在德　吴肇汉　汪建平
沈　悌　陆再英　郎景和　赵　群　赵玉沛　南登崑　柏树令
曹雪涛　崔慧先　葛均波　曾因明　曾晓荣　雷　寒　瞿　佳

序 言

高水平、高质量的医学教育既是办好人民满意教育的重要组成部分，也是医疗卫生事业改革发展的重要支撑。随着我国医药卫生体制改革的不断深入，对高等医学教育改革也提出了更高的要求。如何培养适应国家需要、人民满意的高质量、高水平医学人才是当前医学教育的首要任务。为此，在“十二五”开局之年，教育部和卫生部共同组织实施了医学教育综合改革。

医学教育综合改革要求我们深入贯彻落实教育规划纲要和医药卫生体制改革的意见，遵循医学教育规律，以改革创新为动力，着力于医学教育发展与医药卫生事业发展的紧密结合，着力于人才培养模式和体制、机制的重点突破，着力于医学生职业道德和临床实践能力的显著提升，着力于医学教育质量保障体系的明显加强，从而全面提高医学人才培养质量，为发展医药卫生事业和提高人民健康水平提供坚实的人才保障。

教材建设在提高人才培养质量中发挥着重要的基础性作用，对此教育部一直高度重视，要求以教材建设为抓手，推动医学课程和教学方法改革。一本好的教材，给医学生以正确的引导，给临床医生以正确的指导。人民卫生出版社作为国家级优秀出版单位，承担了大量教材的规划和出版工作，形成了课程种类齐全、学科体系合理、配套服务全面的教材出版模式。尤其是在以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的老一辈医学大家的付出和带领下，在一大批医学教育精英的努力和参与下，其出版的五年制本科临床医学专业规划教材为我国医学界培养了一代又一代优秀的医药学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了巨大的历史贡献。

此次第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作是在贯彻党的十八大关于“深化教育领域综合改革”精神的背景下，在落实卫生部、教育部联合下发的《关于实施临床医学教育综合改革的若干意见》的基础上启动的。修订工作贯穿了医学教育综合改革的要求，特别是注重将医德教育贯穿于医学教育的全过程，增加了《医患沟通》一书，同时强化临床实践教学，配套编写了相关的实践指导，以提高医学生的临床实践能力。

我们相信，在教育、卫生系统的通力合作下，在广大医学教育工作者的大力支持和参与下，第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订出版对推动医学教育综合改革，提高医学人才培养质量将产生积极的推动作用。

教育部部长助理

林蕙青

2013年3月

主编简介



王卫平

男，1951年11月出生于上海市，教授、博士生导师、复旦大学教学指导委员会主任委员。兼任中华医学会常务理事、中华儿科学会委员、中国医师协会常务理事、上海市医学会副会长、教育部高等学校临床医学类专业教学指导委员会副主任委员、教育部临床医学专业认证工作委员会副主任委员、亚洲医学教育协会（AMEA）副主席。

从事教学、科研工作至今30余年。先后获得教育部高等学校科学研究优秀成果奖自然科学一等奖、教育部第六届国家级教学成果一等奖和上海市教学成果一等奖等荣誉，主编儿科学规划教材3部、主编其他医学专著3部，参编数部。



副主编简介



毛　萌

女，1956年12月出生于四川泸州，四川大学教授，博士生导师，国务院政府特殊津贴专家，卫生部有突出贡献专家。成都市妇女儿童中心医院院长，教育部出生缺陷与相关妇儿疾病重点实验室主任、四川省发育与妇儿疾病重点实验室主任，教育部"中华民族健康与疾病遗传资源共享平台"负责人。国际儿科学会人道救援委员会委员，中华医学会儿科学分会常委，全国儿保学组组长，四川省和成都市医学会儿科专委会主任委员。

从事教学工作近30年。四川大学教学名师，主编普通高等教育"十一五"国家级规划教材《儿科学》、《儿童保健学》，主持多项国家课题；获四川省科技进步一等奖、教育部科技进步二等奖等多项奖励。发表论文180余篇。培养硕士研究生、博士研究生30余名。



李廷玉

女，1956年1月出生于重庆，教授、博士生导师、重庆医科大学附属儿童医院院长、教育部发育与疾病重点实验室主任。兼任中华医学会儿科分会副主任委员、中华预防学会儿保学会副主任委员、普通高等教育"十一五"国家级规划教材《儿科学》(第7版和第8版)副主编、《中华儿科杂志》副总编、《儿科药学杂志》主编。

从事教学、科研工作至今30年，已培养研究生40余名。先后承担国家自然科学基金中加国际合作重大项目、重点项目、面上项目等30余项，发表文章150余篇，SCI收录文章三十余篇，获得重庆市科技进步一等奖、教育部科技进步二等奖、第四届宋庆龄儿科医学奖及省部级科技进步奖等5项。



申昆玲

女，1958年8月出生于北京，教授、博士生导师，国务院政府特殊津贴专家。首都医科大学附属北京儿童医院副院长，儿科学院副院长。现任国际儿科呼吸学会组委会委员、亚洲儿科学会常务委员、中华医学会儿科学分会主任委员、中国医师协会儿科分会副会长、中华医学会儿科学分会呼吸专业组组长、原卫生部第十届药典委员会委员等职，主编普通高等教育"十一五"规划教材《儿科学》（第2版），并担任《中华实用儿科临床杂志》、《临床儿科杂志》、《中国当代儿科杂志》等十余家学术期刊副主编或编委。

从事教学工作31年，发表文章130余篇，SCI收录文章30余篇，其中一篇发表在美国《新英格兰医学杂志》。主持多项"十二五"及国家自然科学基金等重大科研项目。获得第七届宋庆龄儿科医学奖、第八届北京市高等学校教学名师奖等。



常立文

女，1948年7月出生于河南省安阳，教授、博士生导师。原卫生部新生儿重点专科负责人，兼任中华医学会儿科学分会新生儿学组委员、中国医师学会新生儿分会常委，湖北省围产学会主任委员、湖北省儿科学会常委、新生儿学组组长；全国高等学校医学成人学历教育教材《儿科学》（第2版）主编，卫生部"十一五"规划教材《儿科学》（第6版、第7版、第8版）副主编，普通高等教育"十一五"国家级规划教材（供8年制及7年制临床医学等专业用）（第1版、第2版）《儿科学》编委；并担任《中国儿童保健杂志》副主编，《中华围产医学》、《中国实用儿科》等多种杂志编委。

从事教学工作至今30余年，先后承担国家科技部"十五"攻关项目1项、国家自然科学基金面上项目5项、湖北省科委重点项目2项；主编或参编教材或参考书12部；发表论文200余篇，其中20余篇被SCI收录。

前言

本版教材遵循2012年2月教育部和原卫生部在北京联合召开的“以5+3为主体的临床医学教育综合改革暨教材建设工作会议”的精神，进一步明确五年制临床医学专业本科生的教学属于学院阶段教学的理念，主要的教学内容应该是三基（基础理论、基本知识和基本技能）和五性（思想性、科学性、先进性、启发性和适用性），着重体现培养学生自主学习能力的目标。在第7版教材的基础上，根据教学大纲和培养目标，制订了五年制第8版《儿科学》教材的编写提纲。

在本版教材编写提纲的制订过程中，编委会注意到现代医学模式的转变和儿童疾病谱的改变对儿科学教学方面的影响和诉求。教材内容关注的重点从对疾病的诊断治疗为主，已经向预防、康复、保健方面转变；某些发生率已经明显下降的“常见病”不再列入本版教材，而收录了另外一些新近发生率显著升高的疾病，例如感染性疾病的章节中去掉“绦虫病”一节，增加了“手足口病”，以及泌尿系统疾病的章节中去掉了“乙肝病毒相关性肾炎”，增加了IgA肾病。

某些章节的内容中，例如免疫性疾病，涉及的疾病多为少见病或者罕见病，教材内容着重在总论中阐述普遍的发生机制和预防、筛查、诊断和治疗的基本原则，并以几个典型疾病作为案例，并不全面展开所有病种。

此外，按照学院教育和毕业后教育“5+3”的培养模式，编写过程中认真研究了执业医师资格考试等继续医学教育的要求和内容，注意做好两个教育阶段的衔接，对于执业医师资格考试要求中涉及的理论和知识尽量在教材中给予覆盖。

为了体现儿科的特点和本教材的现代感，本版教材仍然强调两个方面的内容：一是能够反映儿科特点的知识，如儿童保健、新生儿医学等，而在《内科学》、《传染病学》中已经详细叙述的内容则作了较大幅度的简缩；二是增加了近年来由于疾病谱改变而突显的疾病，如遗传性疾病、儿童恶性肿瘤、青春期疾病等。

本版教材着力改进和加强了电子版配套教材的修订建设，编委会委托重庆医科大学附属儿童医院作为电子版制作的负责单位。从以学生为中心的角度出发，逐步增加多媒体、动画、高清画面等先进教学技术的含量，争取使电子版配套教材建设成为鼓励学生自主学习的优秀教材。电子版配套教材将以网络增值服务的形式提供，参见封底说明。

在教材编写的启动前和编写过程中，编委会曾经通过各种渠道向全国儿科学教学的同行广泛征求意见和建议，认真听取和分析来自教学一线教师们的声音，从善如流。本版教材的编写工作实际上凝聚着全国儿科学同行的智慧和热心。

由于编者水平有限，本书难免存在缺点和不当之处，请读者批评指正。

主　编

2013年2月

第一章 绪论 1

第一节 儿科学的范围和任务 1
第二节 儿科学的特点 1
第三节 小儿年龄分期 3
一、胎儿期 3
二、新生儿期 3
三、婴儿期 3
四、幼儿期 3
五、学龄前期 4
六、学龄期 4
七、青春期 4
第四节 儿科学的发展与展望 4

第二章 生长发育 8

第一节 生长发育规律 8
第二节 影响生长发育的因素 8
一、遗传因素 8
二、环境因素 9
第三节 体格生长 9
一、体格生长常用指标 9
二、出生至青春前期的体格生长规律 9
三、青春期的体格生长规律 11
四、体格生长评价 12
第四节 与体格生长有关的其他系统的发育 14
一、骨骼 14
二、牙齿 15
三、生殖系统 15
第五节 神经心理发育 16
一、神经系统的发育 16
二、感知觉的发育 16

三、运动的发育 16
四、语言的发育 17
五、心理活动的发展 17
第六节 儿童神经心理发育的评价 19
一、能力测验 19
二、适应性行为测试 20
第七节 发育行为与心理异常 20
一、儿童发育与行为的概念 20
二、儿童行为问题 20
三、学习障碍 22

第三章 儿童保健 24

第一节 各年龄期儿童的保健重点 24
一、胎儿期及围生期 24
二、新生儿期 25
三、婴儿期 25
四、幼儿期 25
五、学龄前期 26
六、学龄期与青春期 26
第二节 儿童保健的具体措施 26
一、护理 26
二、营养 26
三、计划免疫 26
四、儿童心理卫生 27
五、定期健康检查 28
六、体格锻炼 28
七、意外事故预防 29

第四章 儿科疾病诊治原则 30

第一节 儿科病史采集和体格检查 30
一、病史采集和记录 30
二、体格检查 31
第二节 儿科疾病治疗原则 34
一、护理原则 34
二、饮食治疗原则 35
三、药物治疗原则 36

四、心理治疗原则　37
五、伦理学原则　38
第三节　儿童液体平衡的特点和液体疗法　38
一、小儿液体平衡的特点　38
二、水与电解质平衡失调　40
三、液体疗法时常用补液溶液　47
四、液体疗法　48

第五章　营养和营养障碍疾病　50

第一节　儿童营养基础　50
一、营养素与膳食营养素参考摄入量　50
二、消化系统功能发育与营养关系　53
第二节　婴儿喂养方法　54
一、母乳喂养　54
二、部分母乳喂养　57
三、人工喂养　57
四、婴儿食物转换　58
第三节　幼儿营养与膳食安排　59
一、幼儿进食特点　59
二、幼儿膳食安排及进食技能培养　60
第四节　营养状况评价的原则　60
一、体格检查　60
二、体格生长评价　60
三、膳食调查　60
四、实验室检查　61
第五节　蛋白质-能量营养不良　61
一、蛋白质-能量营养不良　61
二、儿童单纯性肥胖　66
第六节　维生素营养障碍　69
一、维生素A缺乏症　69
二、营养性维生素D缺乏　74
第七节　微量元素缺乏　81
一、锌缺乏　82
二、碘缺乏症　83

第六章 青春期健康与疾病 86

第一节 青春期发育有关问题 86
第二节 常见心理行为问题 88
一、青春期综合征 88
二、青春期焦虑症 88
三、青春期抑郁症 89
四、饮食障碍 89
五、其他 90

第七章 新生儿与新生儿疾病 93

第一节 概述 93
第二节 正常足月儿和早产儿的特点与护理 95
第三节 胎儿宫内生长异常 100
一、宫内生长迟缓和小于胎龄儿 100
二、大于胎龄儿 102
第四节 新生儿窒息 102
第五节 新生儿缺氧缺血性脑病 107
第六节 新生儿颅内出血 110
第七节 胎粪吸入综合征 112
第八节 呼吸窘迫综合征 115
第九节 新生儿黄疸 119
第十节 新生儿溶血病 122
第十一节 新生儿感染性疾病 126
一、新生儿败血症 127
二、新生儿感染性肺炎 129
三、新生儿破伤风 131
四、新生儿巨细胞病毒感染 131
五、先天性弓形虫感染 133
六、新生儿衣原体感染 134
七、先天性梅毒 134
第十二节 新生儿寒冷损伤综合征 135
第十三节 新生儿坏死性小肠结肠炎 137
第十四节 新生儿出血症 139
第十五节 新生儿低血糖和高血糖 141
一、新生儿低血糖 141

二、新生儿高血糖 142
第十六节 新生儿低钙血症 143
第十七节 新生儿脐部疾病 144
一、脐炎 144
二、脐疝 145
三、脐肉芽肿 145
第十八节 新生儿产伤性疾病 145
一、头颅血肿 145
二、锁骨骨折 146
三、臂丛神经麻痹 146
四、面神经麻痹 146

第八章 遗传性疾病 148

第一节 概述 148
一、遗传性疾病的分类 148
二、遗传性疾病的诊断和预防 149
第二节 染色体病 152
一、唐氏综合征 153
二、先天性卵巢发育不全综合征 155
三、先天性睾丸发育不全综合征 156
第三节 遗传代谢病 156
一、苯丙酮尿症 158
二、肝豆状核变性 160
三、糖原贮积症 161
四、黏多糖贮积症 162
五、甲基丙二酸血症 164

第九章 免疫性疾病 167

第一节 概述 167
第二节 原发性免疫缺陷病 169
第三节 继发性免疫缺陷病 176
第四节 风湿性疾病概述 180
第五节 风湿热 181
第六节 幼年特发性关节炎 185
第七节 过敏性紫癜 190
第八节 川崎病 192

第十章 感染性疾病 195

第一节 病毒感染 195
一、麻疹 195
二、脊髓灰质炎 198
三、水痘 201
四、传染性单核细胞增多症 203
五、流行性腮腺炎 205
六、手足口病 207
第二节 细菌感染 209
一、败血症 209
二、感染性休克 211
三、中毒型细菌性痢疾 214
第三节 结核病 216
一、概述 216
二、原发型肺结核 220
三、急性粟粒性肺结核 221
四、结核性脑膜炎 222
五、潜伏结核感染 225
第四节 深部真菌病 225
一、概述 226
二、念珠菌病 226
三、隐球菌病 227
四、曲霉病 228
五、组织胞浆菌病 229
六、抗真菌治疗 230
第五节 寄生虫病 231
一、蛔虫病 231
二、蛲虫病 233
三、钩虫病 234

第十一章 消化系统疾病 237

第一节 儿童消化系统解剖生理特点 237
一、口腔 237
二、食管 237
三、胃 237

四、肠 237
五、肝 237
六、胰腺 238
七、肠道细菌 238
八、健康婴儿粪便 238
第二节 口炎 238
一、鹅口疮 238
二、疱疹性口腔炎 239
第三节 胃食管反流病 239
第四节 胃炎和消化性溃疡 242
一、胃炎 242
二、消化性溃疡 244
第五节 先天性肥厚性幽门狭窄 246
第六节 肠套叠 248
第七节 先天性巨结肠 250
第八节 腹泻病 251
第九节 婴儿肝炎综合征 260

第十二章 呼吸系统疾病 264

第一节 小儿呼吸系统解剖、生理、免疫特点和检查方法 264
第二节 急性上呼吸道感染 266
第三节 急性感染性喉炎 268
第四节 急性支气管炎 269
第五节 毛细支气管炎 269
第六节 支气管哮喘 271
第七节 肺炎的分类 277
第八节 支气管肺炎 278
第九节 几种不同病原体所致肺炎的特点 284
一、病毒性肺炎 284
二、细菌性肺炎 285
三、其他微生物所致肺炎 286

第十三章 心血管系统疾病 288

第一节 正常心血管解剖生理 288
一、心脏的胚胎发育 288
二、胎儿新生儿循环转换 289

第二节　儿童心血管病检查方法　290
一、病史和体格检查　290
二、特殊检查　291
第三节　先天性心脏病概述　292
第四节　常见先天性心脏病　293
一、房间隔缺损　293
二、室间隔缺损　295
三、动脉导管未闭　297
四、肺动脉瓣狭窄　299
五、法洛四联症　300
六、完全性大动脉转位　302
第五节　病毒性心肌炎　304
第六节　心内膜弹力纤维增生症　306
第七节　心内膜炎　306
第八节　小儿心律失常　309
一、期前收缩　309
二、阵发性室上性心动过速　311
三、室性心动过速　312
四、房室传导阻滞　313
第九节　心力衰竭　315

第十四章　泌尿系统疾病　320

第一节　儿童泌尿系统解剖生理特点　320
一、解剖特点　320
二、生理特点　320
第二节　儿童肾小球疾病的临床分类　322
一、原发性肾小球疾病　322
二、继发性肾小球疾病　323
三、遗传性肾小球疾病　323
第三节　急性肾小球肾炎　323
第四节　肾病综合征　327
第五节　泌尿道感染　333
第六节　肾小管酸中毒　338
一、远端肾小管酸中毒（Ⅰ型）　338
二、近端肾小管酸中毒（Ⅱ型）　339
第七节　溶血尿毒综合征　341
第八节　血尿　343

第九节　急性肾衰竭　345

第十五章　造血系统疾病　350

第一节　小儿造血和血象特点　350
一、造血特点　350
二、血象特点　350
第二节　小儿贫血概述　351
第三节　营养性贫血　354
一、缺铁性贫血　355
二、营养性巨幼细胞性贫血　358
第四节　溶血性贫血　360
一、遗传性球形红细胞增多症　360
二、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症　362
三、地中海贫血　363
第五节　出血性疾病　366
一、免疫性血小板减少症　366
二、血友病　369
三、弥散性血管内凝血　372
第六节　急性白血病　376
第七节　朗格汉斯细胞组织细胞增生症　384

第十六章　神经肌肉系统疾病　388

第一节　神经系统疾病检查方法　388
一、神经系统体格检查　388
二、神经系统辅助检查　390
第二节　癫痫　392
第三节　惊厥　400
第四节　化脓性脑膜炎　402
第五节　病毒性脑炎　406
第六节　脑性瘫痪　408
第七节　吉兰-巴雷综合征　410
第八节　重症肌无力　413
第九节　进行性肌营养不良　415

第十七章 内分泌疾病 418

第一节 概述 418
第二节 生长激素缺乏症 420
第三节 中枢性尿崩症 424
第四节 性早熟 426
第五节 先天性甲状腺功能减退症 429
第六节 先天性肾上腺皮质增生症 433
第七节 儿童糖尿病 437

第十八章 儿童急救 445

第一节 儿童心肺复苏 445
第二节 急性呼吸衰竭 450
第三节 儿童急性中毒 453

推荐网址 460

附录 461

附录一 461
1. 2005 年九市城区 7 岁以下儿童体格发育测量值($\bar{x} \pm s$) 461
2. 2005 年九市郊区 7 岁以下儿童体格发育测量值($\bar{x} \pm s$) 462
附录二 463
1. 能量和蛋白质的 RNIs 及脂肪供能比 463
2. 几种常量和微量元素的 RNIs 或 AIs 463
3. 脂溶性和水溶性维生素的 RNIs 或 AIs 464
附录三 脑脊液测定正常值 464
附录四 血液一般检测正常值 465
附录五 心电图各波的正常值 466

中英文名词对照索引 467

第一章　绪　论

第一节　儿科学的范围和任务

儿科学是临床医学范畴中的二级学科，其研究对象是自胎儿至青春期的儿童，研究内容可以分为以下四个方面：

研究儿童生长发育的规律及其影响因素，不断提高儿童的体格、智能发育水平和社会适应性能力。

研究儿童时期各种疾病的发生、发展规律以及临床诊断和治疗的理论和技术，不断降低疾病的发生率和死亡率，提高疾病的治愈率。

研究各种疾病的预防措施，包括免疫接种、先天性遗传性疾病的筛查、科学知识普及教育等，这是现代儿科学最具有发展潜力的方面，将会占据越来越重要的地位。

研究儿童中各种疾病的康复可能性以及具体方法，尽可能地帮助这些患儿提高他们的生活质量乃至完全恢复健康。

以上研究内容归结起来就是儿科学的宗旨：保障儿童健康，提高生命质量。

随着医学研究的进展，儿科学也不断向更深入专业的三级学科细化发展，同时也不断派生出新的专业。儿科学的三级学科分支类似内科学，主要以系统划分，如呼吸、消化、循环、神经、血液、肾脏、内分泌等，此外，还有传染病和急救医学等特殊专业。小儿外科学则为外科学范畴内的三级学科。上述学科虽然在分类上与内科学相似，但是其研究内容及内在规律与成人差别颇大，应予以注意，不能混淆或替代。

新生儿医学和儿童保健医学是儿科学中最具特色的学科，其研究内容是其他临床学科极少涉及的方面：新生儿期的死亡率仍然非常高，占婴儿死亡率的60%~70%，此期疾病的种类和处理方法与其他时期有诸多不同，是一个非常时期；儿童保健医学是研究儿童各时期正常体格生长、智能和心理发育规律及其影响因素的学科，通过各种措施，促进有利因素，防止不利因素，及时处理各种偏离、异常，保证小儿健康成长。由于某些年龄阶段的儿童具有特殊的临床特点，近年来发展出了围生期医学。围生期医学实际上是介于儿科学和妇产科学之间的边缘学科，一般指胎龄28周至出生后不满1周的小儿，由于此期受环境因素影响颇大，发病率和死亡率最高，而且与妇产科的工作有密切联系，需要两个学科的积极合作来共同研究处理这一时期的问题。随着医学科学和技术的不断发展，儿科学必将向各个分支纵深分化，新的学科、边缘性的学科必将继续应运而生。然而，儿科学的分化发展趋势绝不是儿科学自身的肢解终结，在学习和研究儿科学某一分支学科时，切不可忽略对儿科学基础和学科总体的潜心研究和关注。

第二节　儿科学的特点

与其他临床学科相比，儿科学有其不同的特点，这些特点产生的根本原因在于儿科学研究的对象是儿童。儿童时期是机体处于不断生长发育的阶段，因此表现出的基本特点有三方面：①个体差异、性别差异和年龄差异都非常大，无论是对健康状态的评价，还是对疾病的临床诊断都不宜用单一标准衡量。②对疾病造成损伤的恢复能力较强，常常在生长发育的过程中对比较严重的损伤实现自然改善或修复，因此，只要度过危重期，常可满意恢复，适宜的康复治疗常有

笔记

事半功倍的效果。③自身防护能力较弱，易受各种不良因素的影响而导致疾病的发生和性格行为的偏离，而且一旦造成损伤，往往影响一生，因此应该特别注重预防保健工作。儿科学具有以下主要特点。

【解剖】

随着体格生长发育的进展，身体各部位逐渐长大，头、躯干和四肢的比例发生改变，内脏的位置也随年龄增长而不同，如肝脏右下缘位置在3岁前可在右肋缘下2cm内，3岁后逐渐上移，6~7岁后在正常情况下右肋缘下不应触及。在体格检查时必须熟悉各年龄儿童的体格生长发育规律，才能正确判断和处理临床问题。

【功能】

各系统器官的功能也随年龄增长逐渐发育成熟，因此不同年龄儿童的生理、生化正常值各自不同，如心率、呼吸频率、血压、血清和其他体液的生化检验值等。此外，某年龄阶段的功能不成熟常是疾病发生的内在因素，如婴幼儿的代谢旺盛，营养的需求量相对较高，但是此时期胃肠的消化吸收功能尚不完善，易发生消化不良。因此，掌握各年龄儿童的功能变化特点是儿科临床工作的基本要求。

【病理】

对同一致病因素，儿童与成人的病理反应和疾病过程会有相当大的差异，即或是不同年龄的儿童之间也会出现这种差异，如由肺炎球菌所致的肺内感染，婴儿常表现为支气管肺炎，而成人和年长儿则可引起大叶性肺炎病变。

【免疫】

小年龄儿童的非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫功能都不成熟，因此抗感染免疫能力比成人和年长儿低下，如婴幼儿时期sIgA和IgG水平均较低，容易发生呼吸道和消化道感染。因此适当的预防措施对小年龄儿童特别重要。

【心理和行为】

儿童时期是心理、行为形成的基础阶段，可塑性非常强。及时发现小儿的天赋气质特点，并通过训练予以调适；根据不同年龄儿童的心理特点，提供合适的环境和条件，给予耐心的引导和正确的教养，可以培养儿童良好的个性和行为习惯。

【疾病种类】

儿童中疾病发生的种类与成人有非常大的差别，如心血管疾病，在儿童中主要以先天性心脏病为主，而成人则以冠状动脉心脏病为多；儿童白血病中以急性淋巴细胞白血病占多数，而成人则以粒细胞白血病居多。此外，不同年龄儿童的疾病种类也有相当差异，如新生儿疾病常与先天遗传和围生期因素有关，婴幼儿疾病中以感染性疾病占多数等。

【临床表现】

儿科患者在临床表现方面的特殊性主要集中在小年龄儿童，年幼体弱儿对疾病的反应差，往往表现为体温不升、不哭、纳呆、表情淡漠，且无明显定位症状和体征。婴幼儿易患急性感染性疾病，由于免疫功能不完善，感染容易扩散甚至发展成败血症，病情发展快，来势凶险。因此儿科医护人员必须密切观察，随时注意病情的细微变化，不轻易放过任何可疑表现。

【诊断】

儿童对病情的表述常有困难且不准确，但仍应认真听取和分析，同时必须详细倾听家长陈述病史。全面准确的体格检查对于儿科的临床诊断非常重要，有时甚至是关键性的。发病的年龄和季节，以及流行病学史往往非常有助于某些疾病的诊断。不同年龄儿童的检验正常值常不相同，应该特别注意。

【治疗】

笔记

儿科的治疗应该强调综合治疗，不仅要重视对主要疾病的治疗，也不可忽视对各类并发症

的治疗，有时并发症可能是致死的原因；不仅要进行临床的药物治疗，还要重视护理和支持疗法。小儿的药物剂量必须按体重或体表面积仔细计算，并且要重视适当的液体出入量和液体疗法。

【预后】

儿童疾病往往来势凶猛，但是如能及时处理，度过危重期后，恢复也较快，且较少转成慢性或留下后遗症，常是儿科医师的慰藉。因此，临床的早期诊断和治疗显得特别重要，适时正确的处理不仅有助于患儿的转危为安，也有益于病情的转归预后。

【预防】

已有不少严重威胁人类健康的急性传染病可以通过预防接种得以避免，此项工作基本上是在儿童时期进行，是儿科工作的重要方面。目前许多成人疾病或老年性疾病的儿童期预防已经受到重视，如动脉粥样硬化引起的冠状动脉心脏病、高血压和糖尿病等都与儿童时期的饮食有关；成人的心理问题也与儿童时期的环境条件和心理卫生有关。

第三节 小儿年龄分期

儿童的生长发育是一个连续渐进的动态过程，不应被人为地割裂认识。但是在这个过程中，随着年龄的增长，儿童的解剖、生理和心理等功能确实在不同的阶段表现出与年龄相关的规律性。因此，在实际工作中将小儿年龄分为七期，以便熟悉掌握。

一、胎儿期

从受精卵形成到小儿出生为止，共40周。胎儿的周龄即为胎龄，或称为妊娠龄。母亲妊娠期间如受外界不利因素影响，包括感染、创伤、滥用药物、接触放射性物质、毒品等，以及营养缺乏、严重疾病和心理创伤等，都可能影响胎儿的正常生长发育，导致流产、畸形或宫内发育不良等。

二、新生儿期

自胎儿娩出脐带结扎时开始至28天之前，按年龄划分，此期实际包含在婴儿期内。由于此期在生长发育和疾病方面具有非常明显的特殊性，且发病率高，死亡率也高，因此单独列为婴儿期中的一个特殊时期。在此期间，小儿脱离母体转而独立生存，所处的内外环境发生根本的变化，但其适应能力尚不完善。此外，分娩过程中的损伤、感染延续存在，先天性畸形也常在此期表现。

三、婴儿期

自出生到1周岁之前为婴儿期。此期是生长发育极其旺盛的阶段，因此对营养的需求量相对较高。此时，各系统器官的生长发育虽然也在持续进行，但是不够成熟完善，尤其是消化系统常常难以适应对大量食物的消化吸收，容易发生消化道功能紊乱。同时，婴儿体内来自母体的抗体逐渐减少，自身的免疫功能尚未成熟，抗感染能力较弱，易发生各种感染和传染性疾病。

四、幼儿期

自1岁至满3周岁之前为幼儿期。体格生长发育速度较前稍减慢，而智能发育迅速，同时活动范围渐广，接触社会事物渐多。此阶段消化系统功能仍不完善，营养的需求量仍然相对较高，而断乳和转乳期食物添加须在此时进行，因此适宜的喂养仍然是保持正常生长发育的重要

笔记

环节。此期小儿对危险的识别和自我保护能力都有限，因此意外伤害发生率非常高，应格外注意防护。

五、学龄前期

自3周岁至6~7岁入小学前为学龄前期。此时体格生长发育速度已经减慢，处于稳步增长状态；而智能发育更加迅速，与同龄儿童和社会事物有了广泛的接触，知识面能够得以扩大，自理能力和初步社交能力能够得到锻炼。

六、学龄期

自入小学始(6~7岁)至青春期前为学龄期。此期儿童的体格生长速度相对缓慢，除生殖系统外，各系统器官外形均已接近成人。智能发育更加成熟，可以接受系统的科学文化教育。

七、青春期

青春期年龄范围一般从10~20岁，女孩的青春期开始年龄和结束年龄都比男孩早2年左右。青春期的进入和结束年龄存在较大的个体差异，约可相差2~4岁。此期儿童的体格生长发育再次加速，出现第二次高峰，同时生殖系统的发育也加速并渐趋成熟。

第四节 儿科学的发展与展望

与西方医学比较而言，我国的中医儿科起源要早得多，自扁鹊“为小儿医”以来已有2400余年，自宋代钱乙建立中医儿科学体系以来也有近900年。此前在唐代已在太医署正规培养5年制少小科专科医师，隋、唐时代已有多部儿科专著问世，如《诸病源候论》和《小儿药证直诀》等，收集论述小儿杂病诸候6卷255候，建立了中医儿科以五脏为中心的临床辨证方法。16世纪中叶发明的接种人痘预防天花的方法比欧洲发明牛痘接种早百余年。进入19世纪后，西方儿科学发展迅速，并随着商品和教会进入我国。

20世纪30年代西医儿科学在我国开始受到重视，至20世纪40年代儿科临床医疗规模初具，当时的工作重点在于诊治各种传染病和防治营养不良。由于儿科人才日趋紧缺，儿科学教育应运而生。1943年，我国现代儿科学的奠基人诸福棠教授主编的《实用儿科学》首版问世，成为我国第一部大型的儿科医学参考书，标志着我国现代儿科学的建立。

自19世纪至20世纪末，西医儿科学的重大贡献主要在于有效地防治传染病和营养不良方面，两者为当时儿童死亡的首要原因。预防多种传染病疫苗的研制成功，使得儿童中常见传染病的发生率明显下降，婴儿死亡率逐年降低。同时，由于抗生素的不断发展和广泛应用，儿童中感染性疾病的发病率和死亡率也大幅度下降。代乳食品和配方乳的研究和提供曾经拯救了大量儿童的生命，近年来大力提倡母乳喂养使得儿童的健康水平更加提高。

中华人民共和国成立以后，在城乡各地建立和完善了儿科的医疗机构，并且按照预防为主的方针在全国大多数地区建立起妇幼保健机构，同时普遍办起了各种形式的托幼机构。这些机构对于保障我国儿童的健康和提高儿童的生命质量起了至关重要的作用。通过这些机构，儿童的生长发育监测、先天性遗传性疾病的筛查、疫苗的预防接种、“四病”的防治得以落实，儿童中常见病、多发病能够得到及时的诊治(图1-1、图1-2)。2011年国务院发布了《中国妇女发展纲要(2011-2020年)》和《中国儿童发展纲要(2011-2020年)》，进一步把妇女和儿童健康纳入国民经济和社会发展规划，作为优先发展的领域之一。

尽管我国儿童目前的主要健康问题从总体上看还集中在感染性和营养性疾病等常见病、多发病方面，但是与20世纪比较而言，这些疾病的发生率和严重性已经降低；并且在某些发达地

笔记

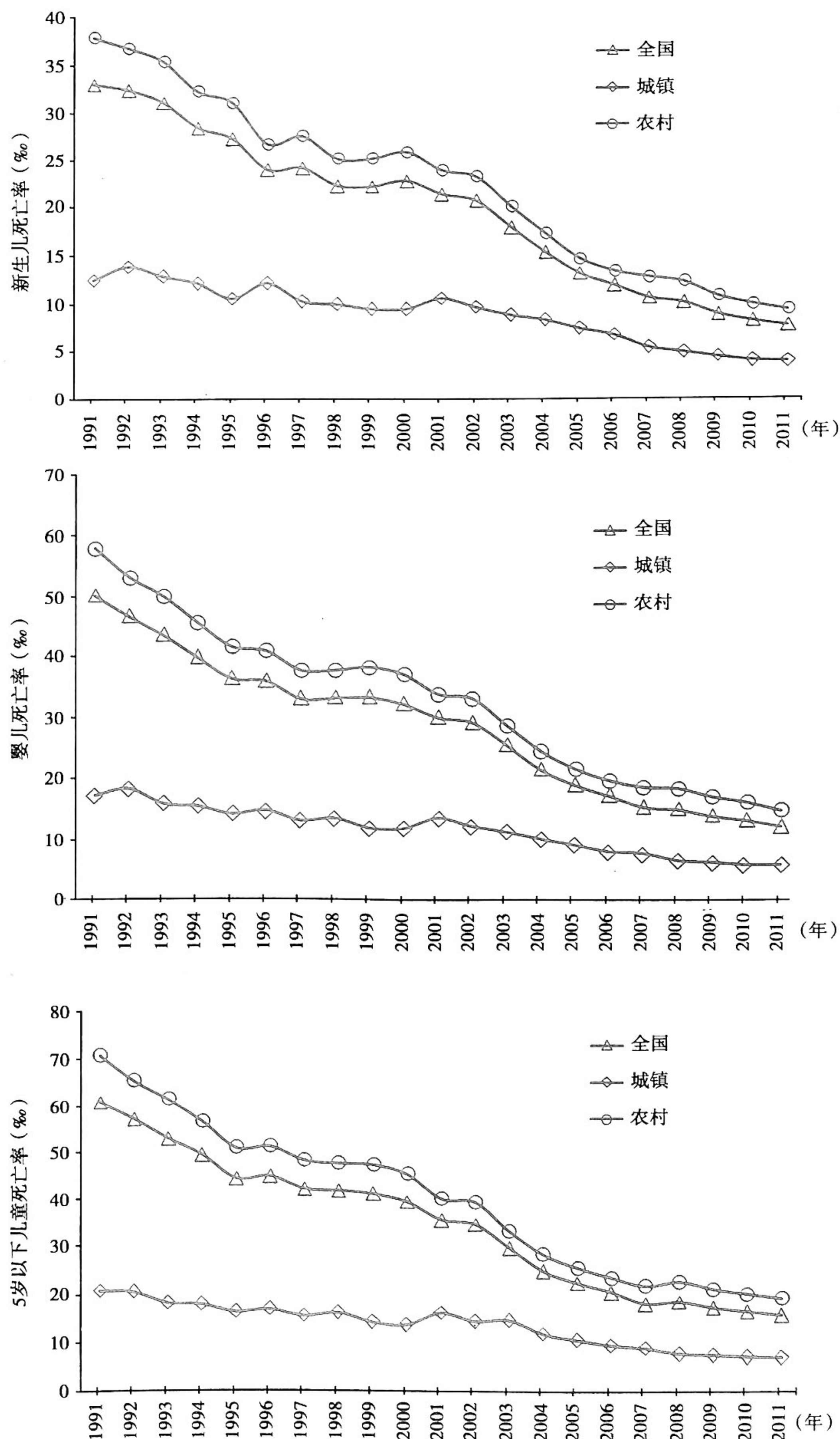


图 1-1 1991~2009 年我国监测地区的新生儿死亡率、婴儿死亡率和 5 岁以下儿童死亡率。资料来自卫生部《2010 中国卫生统计年鉴》

笔记

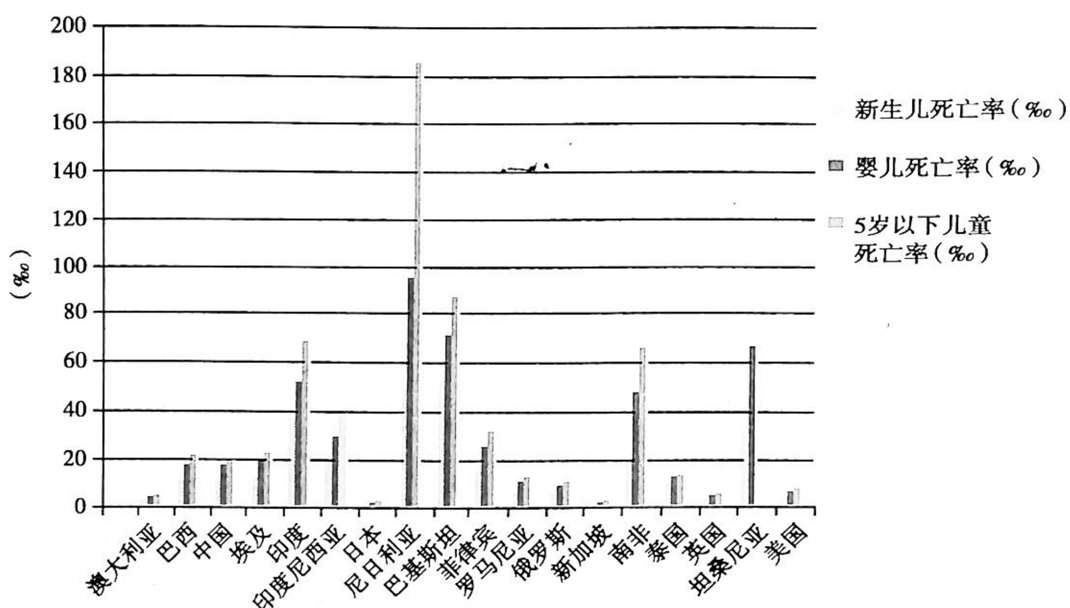


图 1-2 我国新生儿死亡率、婴儿死亡率和 5 岁以下儿童死亡率与其他国家的比较。资料来自卫生部《2010 中国卫生统计年鉴》

区,严重的营养不良和急性传染病已经少见。这些疾病谱的变化昭示我国儿科工作者的注意力应该开始向新的领域发展延伸,儿科学的任务不仅要着重降低发病率和死亡率,更应该着眼于保障儿童健康,提高生命质量的远大目标。因此,研究儿童正常生长发育规律及其影响因素的儿童保健学日益受到重视,儿童保健的临床服务应该由大城市逐渐普及到中小城市和乡村,以保证儿童的体格生长、心理健康、智能发育和社会适应性得到全面均衡的发展。同时,研究儿童罹患各种疾病后得以尽量完善恢复的儿童康复医学应该受到重视,儿童时期疾患的后遗症将可能影响今后一生的健康和幸福,而处于生长发育阶段的儿童具有非常强的修复和再塑能力,在适宜的康复治疗下往往可能获得令人难以想象的效果。此外,某些成人疾病的儿童期预防应该受到重视,疾病预防的范围不应仅局限于感染性疾病,许多疾病在成人后(或在老年期)出现临床表现,实际上发病的过程在儿童期已经开始,如能在儿童期进行早期预防干预,就可能防止或延缓疾病的发生、发展。最近世界卫生组织和联合国儿童基金会通过制订名为“儿童疾病综合管理(IMCI)”的战略来进一步提高和维护儿童的健康水平。儿童疾病综合管理的目标是在 5 岁以下儿童中降低死亡、疾病和残疾,并促进他们更好地成长和发育。儿童疾病综合管理包括家庭和社区,以及卫生机构实施的预防性和医疗性措施内容。在医疗卫生机构中,IMCI 战略促进了在门诊就对儿童期疾病作出准确的确认,保证了对所有重大疾病的综合治疗,加强对家长的咨询,并提高了严重患儿的转诊速度。在社区医疗服务机构和家庭里,该战略促进了寻求适宜保健的行为,提高了营养和预防保健,并保障医嘱的正确执行。

儿科学的研究和发展是依托现代医学的进步展开的。当前,现代医学的革命性突破及其引领的发展趋势应该受到儿科工作者的高度重视。相对其他科学领域而言,现代医学的发展历史并不长。迄今为止,虽然对于外部因素致病为主导的创伤、感染性等人类疾病的研究取得了令人瞩目的进展,但是对内部致病因素的研究,以及内部致病因素与环境因素相互作用导致疾病发生的研究相对滞后,这是目前疾病谱中肿瘤、心脑血管疾病和代谢性疾病居高不下的基本原因。著名的诺贝尔生理学与医学奖获得者杜伯克曾说:“人类的 DNA 序列是人类的真谛,这个世界上发生的一切事情都与这一序列息息相关,包括癌症在内的人类疾病的发生都与基因直接或间接有关……”。2005 年人类基因组 DNA 全序列测定最终完成,对于人类攻克目前威胁生命健康的疑难顽症具有里程碑的意义。基因组学在基因活性和疾病的相关性方面为破解疾病发

笔记

生、发展的本源提供了有力的根据和方向，后基因组学、蛋白质组学、表观遗传学、生物信息学、模式生物学等学科的发展和交叉组合已经形成了系统生物医学。系统生物医学能够将各种致病因素的相互作用、代谢途径及调控途径综合起来，运用现代生物学的科学和技术，解析人类疾病发生的根本原因，从而寻求干预、治疗和预防的方法。系统生物医学对儿科学的进展将有不可估量的影响，因为这些研究必将涉及人类生命和健康的本质性问题，儿科学正是在解决这些问题路径的源头上。

诚然，儿科学目前发展的重点仍然针对疾病的临床诊治，因为疾病依然是威胁人类生存的首要问题。然而，随着社会和经济的发展，生存将不再是人类生活的基本诉求，健康将逐渐成为人类生活的更高追求。随着人类对于生命质量的要求不断提升，对于健康的定义也在更新。20世纪70年代，联合国世界卫生组织（WHO）对健康做了如下定义："健康不仅是躯体无病，还要有完整的生理、心理状态和社会适应能力"。对照这样的目标，我国儿科学在探索如何维护和促进儿童的心理和行为发育，培养儿童具备优秀的社会适应能力方面还需要倍加努力，并将此项任务列入今后发展的重点内容之一。

（王卫平）

参考文献

1. 中国妇女发展纲要(2011-2020年)及中国儿童发展纲要(2011-2020年)：新华网 http://news.xinhuanet.com/ziliao/

2.《中国卫生统计年鉴》2011卷：卫生部官网 http://www.moh.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/

3. 儿童疾病综合管理：世界卫生组织官网 http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/zh/

笔记

第二章　生 长 发 育

人的生长发育是指从受精卵到成人的成熟过程。生长和发育是儿童不同于成人的重要特点。生长是指儿童身体各器官、系统的长大，可有相应的测量值来表示其量的变化；发育是指细胞、组织、器官的分化与功能成熟。生长和发育两者紧密相关，生长是发育的物质基础，生长的量的变化可在一定程度上反映身体器官、系统的成熟状况。

第一节　生长发育规律

生长发育，不论总的速度或各器官、系统的发育顺序，都遵循一定的规律。认识总的规律性有助于儿科医师对儿童生长发育状况进行正确评价与指导。

1. 生长发育是连续的、有阶段性的过程　生长发育在整个儿童时期不断进行，但各年龄阶段生长发育有一定的特点，不同年龄阶段生长速度不同。例如，体重和身长在生后第 1 年，尤其前 3 个月增加很快，第 1 年为生后的第一个生长高峰；第 2 年以后生长速度逐渐减慢，至青春期生长速度又加快，出现第二个生长高峰。

2. 各系统、器官生长发育不平衡　人体各器官、系统的发育顺序遵循一定规律。如神经系统发育较早，脑在生后 2 年内发育较快；淋巴系统在儿童期迅速生长，于青春期前达高峰，以后逐渐下降；生殖系统发育较晚。其他系统，如心、肝、肾、肌肉的发育基本与体格生长相平行(图 2-1)。各系统发育速度的不同与儿童不同年龄阶段的生理功能有关。

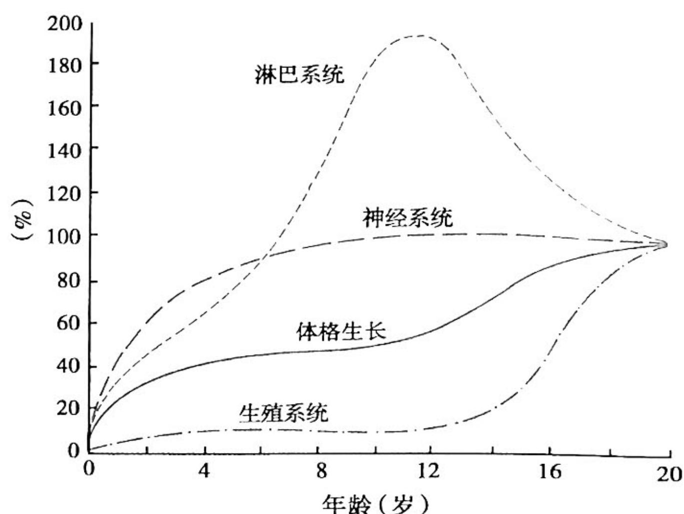


图 2-1　各系统器官发育不平衡

3. 生长发育的个体差异　儿童生长发育虽按一定的总规律发展，但因在一定范围内受遗传、环境的影响，存在着相当大的个体差异，每个人生长的“轨道”不会完全相同。因此，儿童的生长发育水平有一定的正常范围，所谓的“正常值”不是绝对的，评价时必须考虑个体的不同的影响因素，才能作出正确的判断。

4. 生长发育的一般规律　生长发育遵循由上到下、由近到远、由粗到细、由低级到高级、由简单到复杂的规律。如出生后运动发育的规律是：先抬头，后抬胸，再会坐、立、行(从上到下)；从臂到手，从腿到脚的活动(由近到远)；从全掌抓握到手指拾取(由粗到细)；先画直线后画圈、图形(由简单到复杂)。认识事物的过程是：先会看、听、感觉事物，逐渐发展到有记忆、思维、分析、判断(由低级到高级)。

第二节　影响生长发育的因素

一、遗 传 因 素

细胞染色体所载基因是决定遗传的物质基础。父母双方的遗传因素决定小儿生长发育的

笔记

"轨道"，或特征、潜力、趋向。种族、家族的遗传信息影响深远，如皮肤和头发的颜色、面型特征、身材高矮、性成熟的迟早、对营养素的需要量、对传染病的易感性等。在异常情况下，严重影响生长的遗传代谢性疾病、内分泌障碍、染色体畸形等，更与遗传直接有关。性染色体遗传性疾病与性别有关。

二、环境因素

1. 营养　儿童的生长发育，包括宫内胎儿生长发育，需充足的营养素供给。营养素供给充足且比例恰当，加上适宜的生活环境，可使生长潜力得到充分的发挥。宫内营养不良不仅使胎儿体格生长落后，严重时还影响脑的发育；生后营养不良，特别是第1~2年的严重营养不良，可影响体重、身高及智能的发育。

2. 疾病　疾病对生长发育的阻挠作用十分明显。急性感染常使体重减轻；长期慢性疾病则影响体重和身高的增长；内分泌疾病常引起骨骼生长和神经系统发育迟缓；先天性疾病，如先天性心脏病，可造成生长迟缓。

3. 母亲情况　胎儿在宫内的发育受孕母生活环境、营养、情绪、疾病等各种因素的影响。母亲妊娠早期的病毒性感染可导致胎儿先天性畸形；妊娠期严重营养不良可引起流产、早产和胎儿体格生长以及脑的发育迟缓；妊娠早期某些药物、X线照射、环境中毒物和精神创伤均可影响胎儿的发育。

4. 家庭和社会环境　家庭环境对儿童健康的重要作用易被家长和儿科医师忽视。良好的居住环境，如阳光充足、空气新鲜、水源清洁、无噪声、无噪光、居住条件舒适，配合良好的生活习惯、科学护理、良好教养、体育锻炼、完善的医疗保健服务等，是促进儿童生长发育达到最佳状态的重要因素。近年来，社会环境对儿童健康的影响受到高度关注。自"两伊战争"以来，伊拉克儿童健康状况急剧下降，是社会环境影响儿童健康的最好例证。

成人疾病胎儿起源学说（developmental original health and diseases，DOHaD）意指"健康与疾病的发育起源"，是近年提出的关于人类疾病起源的新概念。该学说认为，胎儿在宫内发育中受到遗传、宫内环境的影响，不仅会影响胎儿期的生长发育，而且可能引起持续的结构功能改变，导致将来一系列成年期疾病的发生。孕期营养缺乏将对后代心血管疾病、高血压病、糖代谢异常、肥胖和血脂异常等一系列疾病的发生产生重要影响。

综上所述，遗传决定了生长发育的潜力，这种潜力从受精卵开始就受到环境因素的作用与调节，表现出个人的生长发育模式。因此，生长发育水平是遗传与环境共同作用的结果。

第三节　体格生长

一、体格生长常用指标

体格生长应选择易于测量、有较大人群代表性的指标来表示。常用的形态指标有体重、身高（长）、坐高（顶臀长）、头围、胸围、上臂围、皮下脂肪等。

二、出生至青春前期的体格生长规律

（一）体重的增长

体重为各器官、系统、体液的总重量。其中骨骼、肌肉、内脏、体脂、体液为主要成分。因体脂与体液变化较大，体重在体格生长指标中最易波动。体重易于准确测量，是最易获得的反映儿童生长与营养状况的指标。儿科临床中多用体重计算药量和静脉输液量。

新生儿出生体重与胎次、胎龄、性别及宫内营养状况有关。我国2005年九市城区调查结果

笔记

显示，平均男婴出生体重为 3.33kg ± 0.39kg，女婴为 3.24kg ± 0.39kg，与世界卫生组织（WHO）的参考值相近（男 3.3kg，女 3.2kg）。出生后体重增长应为胎儿宫内体重生长曲线的延续。生后 1 周内因奶量摄入不足、水分丢失、胎粪排出，可出现暂时性体重下降，或称生理性体重下降，约在生后第 3~4 日达最低点，下降范围为 3%~9%，以后逐渐回升，至出生后第 7~10 日应恢复到出生时的体重。如果体重下降的幅度超过 10% 或至第 10 天还未恢复到出生时的体重，则为病理状态，应分析其原因。若生后及时合理喂哺，可减轻或避免生理性体重下降的发生。出生时体重受宫内因素的影响大，生后的体重与喂养、营养以及疾病等因素密切相关。

随年龄的增加，儿童体重的增长逐渐减慢。我国 1975 年、1985 年、1995 年及 2005 年调查资料显示，正常足月婴儿生后第 1 个月体重增加可达 1~1.7kg，生后 3~4 个月体重约等于出生时体重的 2 倍（附录一）；第 1 年内婴儿前 3 个月体重的增加值约等于后 9 个月内体重的增加值，即 12 月龄时婴儿体重约为出生时的 3 倍（10kg），是生后体重增长最快的时期，系第一个生长高峰；生后第 2 年体重增加 2.5~3.5kg；2 岁至青春前期体重增长减慢，年增长值约 2kg。

儿童体重的增长为非等速的增加，进行评价时应以个体儿童自己体重的变化为依据，不可把"公式"计算的体重或人群体重均数（所谓"正常值"）当做"标准"进行评价。当无条件测量体重时，为便于医务人员计算小儿用药量和液体量，可用以下公式估计体重（表 2-1）：

表 2-1 正常儿童体重、身高估计公式

年龄	体重（kg）	年龄	身高（cm）
12 个月	10	12 个月	75
1~12 岁	年龄（岁）× 2+8	2~12 岁	年龄（岁）× 7+75

（二）身材的增长

1. 身高（长） 身高指头部、脊柱与下肢长度的总和。3 岁以下儿童立位测量不易准确，应仰卧位测量，称为身长。3 岁以上儿童立位时测量称为身高。立位测量值比仰卧位少 1~2cm。

身高（长）的增长规律与体重相似，年龄越小，增长越快，也出现婴儿期和青春期两个生长高峰。出生时身长平均为 50cm，生后第 1 年身长增长最快，约为 25cm；前 3 个月身长增长约 11~13cm，约等于后 9 个月的增长值，1 岁时身长约 75cm；第 2 年身长增长速度减慢，约 10~12cm，即 2 岁时身长约 87cm；2 岁以后身高每年增长 6~7cm。2 岁以后每年身高增长低于 5cm，为生长速度下降。

身高（长）的增长受遗传、内分泌、宫内生长水平的影响较明显，短期的疾病与营养波动不易影响身高（长）的生长。

2. 坐高（顶臀长） 是头顶到坐骨结节的长度。3 岁以下儿童仰卧位测量的值称为顶臀长。坐高增长代表头颅与脊柱的生长。

3. 指距 是两上肢水平伸展时两中指尖的距离，代表上肢长骨的生长。

（三）头围的增长

经眉弓上缘、枕骨结节左右对称环绕头一周的长度为头围。头围的增长与脑和颅骨的生长有关。胎儿期脑生长居全身各系统的领先地位，故出生时头围相对大，平均 33~34cm。与体重、身长增长相似，第 1 年前 3 个月头围的增长约等于后 9 个月头围的增长值（6cm），即 1 岁时头围约为 46cm；生后第 2 年头围增长减慢，约为 2cm，2 岁时头围约 48cm；2~15 岁头围仅增加 6~7cm。头围的测量在 2 岁以内最有价值。

婴幼儿期连续追踪测量头围比一次测量更重要。头围大小与双亲的头围有关；头围小于均值 −2SD 常提示有脑发育不良的可能，小于均值 −3SD 以上常提示脑发育不良；头围增长过速往往提示脑积水。

（四）胸围的增长

笔记

平乳头下缘经肩胛角下缘平绕胸一周为胸围。胸围代表肺与胸廓的生长。出生时胸围

32cm，略小于头围 1~2cm。1 岁左右胸围约等于头围。1 岁至青春前期胸围应大于头围（约为头围 + 年龄 -1cm）。1 岁左右头围与胸围的增长在生长曲线上形成头、胸围的交叉，此交叉时间与儿童营养、胸廓的生长发育有关，生长较差者头、胸围交叉时间延后。我国 2005 年 9 市城区体格生长的衡量数字显示，男童头、胸围交叉时间为 15 月龄，提示我国儿童胸廓生长较落后，除营养因素外，可能与不重视爬的训练和胸廓锻炼有关。

（五）上臂围的增长

经肩峰与鹰嘴连线中点绕臂一周即为上臂围。上臂围代表肌肉、骨骼、皮下脂肪和皮肤的生长。1 岁以内上臂围增长迅速，1~5 岁增长缓慢，约 1~2cm。因此，有人认为在无条件测量体重和身高的场合，可用测量左上臂围来筛查 1~5 岁小儿的营养状况：>13.5cm 为营养良好，12.5~13.5cm 为营养中等，<12.5cm 为营养不良。

（六）皮下脂肪

通过测量皮脂厚度反映皮下脂肪。常用的测量部位有：①腹壁皮下脂肪；②背部皮下脂肪。要用皮下脂肪测量工具（测皮褶卡钳）测量才能得出正确的数据。

（七）身体比例与匀称性

在生长过程中，身体的比例与匀称性生长有一定规律。

1. 头与身长比例 在宫内与婴幼儿期，头领先生长，而躯干、下肢生长则较晚，生长时间也较长。因此，头、躯干、下肢长度的比例在生长进程中发生变化。头长占身长（高）的比例在新生儿为 1/4，到成人后为 1/8（图 2-2）。

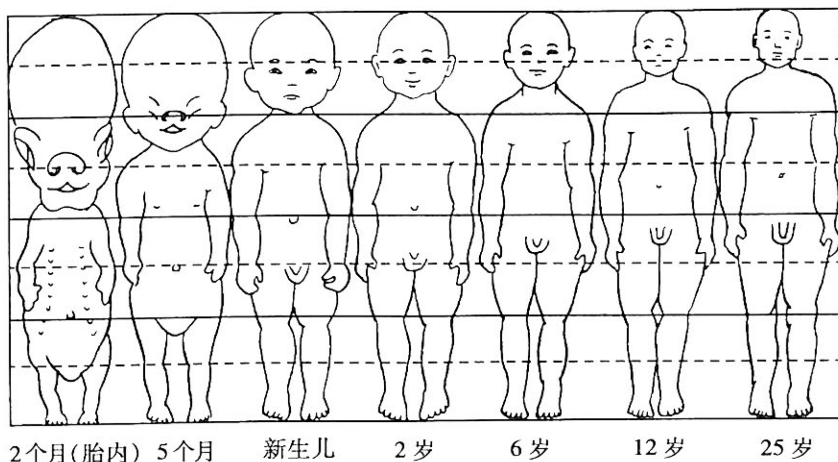


图 2-2 头与身长的比例

2. 体型匀称 表示体型（形态）生长的比例关系，如身高的体重（weight-for height，W/H）；胸围 / 身高（身高胸围指数）；体重（kg）/ 身高（cm）× 1000（Quetelet 指数）；体重（kg）/[身高（cm）]^2 × 10^4（Kaup 指数，幼儿用）；年龄的体块指数（BMI/age）等。

3. 身材匀称 以坐高（顶臀长）与身高（长）的比例表示，反映下肢的生长情况。坐高（顶臀长）占身高（长）的比例由出生时的 0.67 下降到 14 岁时的 0.53。

任何影响下肢生长的疾病，可使坐高（顶臀长）与身高（长）的比例停留在幼年状态，如甲状腺功能减退与软骨营养不良。

4. 指距与身高 正常时，指距略小于身高（长）。如指距大于身高 1~2cm，对诊断长骨的异常生长有参考价值，如蜘蛛样指（趾）（马方综合征）。

三、青春期的体格生长规律

青春期是儿童到成人的过渡期，受性激素等因素的影响，体格生长出现生后的第二个高峰

笔记

(peak height velocity,PHV),有明显的性别差异。男孩的身高增长高峰约晚于女孩2年,且每年身高的增长值大于女孩,因此最终的身高一般来说男孩比女孩高。一般男孩骨龄15岁、女孩骨龄13岁时,身长达最终身高的95%。

不论男女孩,在青春期前的1~2年中生长速度略有减慢。女孩在乳房发育后(约9~11岁)、男孩在睾丸增大后(约11~13岁)身高开始加速生长,经1~2年生长达PHV,此时女孩身高平均年增加8~9cm,男孩9~10cm。在第二生长高峰期,身高增加值约为最终身高的15%。PHV提前者身高的停止增长较早。

青春期体重的增长与身高平行,同时内脏器官增长。女性耻骨与髂骨下部的生长与脂肪堆积使臀围加大。男性则有肩部增宽、下肢较长、肌肉增强的不同体型特点。

四、体格生长评价

儿童处于快速生长发育阶段,身体形态及各部分比例变化较大。充分了解儿童各阶段生长发育的规律、特点,正确评价儿童生长发育状况,及早发现问题,给予适当的指导与干预,对促进儿童的健康生长十分重要。

(一)资料分析及表示方法

1. 衡量体格生长的统计学表示方法 常用以下方法:

(1)均值离差法:正常儿童生长发育状况多呈正态分布,常用均值离差法,以平均值加减标准差(SD)来表示,如68.3%的儿童生长水平在均值±1SD范围内,95.4%的儿童在均值±2SD范围内,99.7%的儿童在均值±3SD范围内。

(2)百分位数法:当测量值呈偏正态分布时,百分位数法能更准确地反映所测数值的分布情况。当变量呈正态分布时,百分位数法与均值离差法两者相应数相当接近。由于样本常呈偏正态分布,两者的相应数值略有差别。

体格生长评价广泛应用以上两种表示方法,但目前一般都用百分位数法。均值离差法计算较简单,百分位数法计算相对较复杂,但精确。

(3)标准差的离差法(Z评分或Z score,SDS):可进行不同质(即不同性别、不同年龄、不同指标)数据间比较,用偏离该年龄组标准差的程度来反映生长情况,结果表示也较精确。

$$Z\text{评分}=\frac{X-\text{均值}}{SD}$$

其中,X为测得值,SD为标准差。Z评分可为正值,也可为负值。

(4)中位数法:当样本变量为正态分布时中位数等于均数或第50百分位数。当样本变量分布不是完全正态时,选用中位数而不是算术平均数作为中间值。因此时样本中少数变量分布在一端,用算术平均数表示则对个别变量值影响大。故用中位数表示变量的平均水平较妥。

2. 界值点的选择 通常均值离差法以均值±2SD(包括总体的95%)为正常范围,百分位数法以P_3~P_{97}(包括总体的94%)为正常范围,标准差的离差值以±2以内为正常范围。

3. 测量值的表示

(1)表格:按等级将测量数值以表格形式列出,便于查询,但不够直观。

(2)生长曲线:按各等级的数值绘制成曲线图。优点是较等级数值直观,不仅能较准确了解某项指标的发育水平,还能对此进行定期纵向观察,易于发现生长的趋势有无偏离现象,以便及早寻找原因及采取干预措施(图2-3)。

4. 评价结果表示

(1)等级划分:方法简单,利用均值加减标准差或直接用百分位数进行分级,据细分要求的不同可分为三等级、五等级、六等级等。五等级划分方法见表2-2。三等级划分法以大于均值+2SD为上、在均值±2SD之内为中、小于均值-2SD为下。六等级划分法把五等级划分法的"中"

笔记

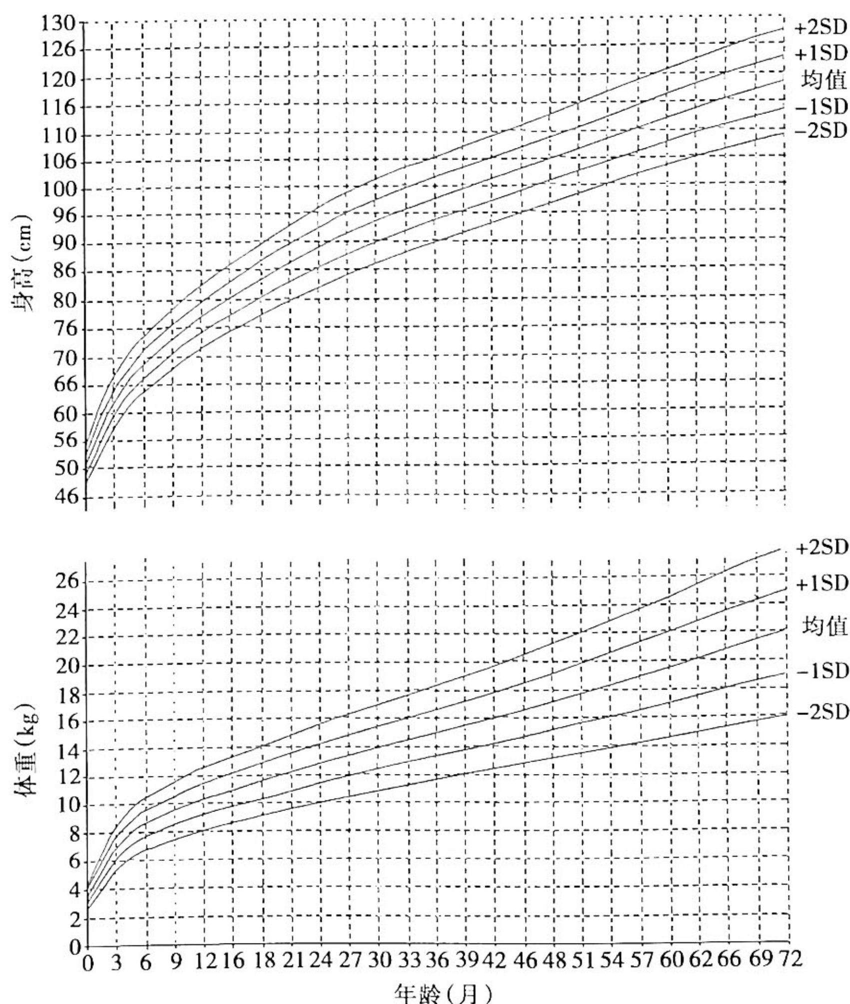


图 2-3 生长曲线

(均值 ±1SD)再分为均值 -1SD 的"中⁻"和均值 +1SD 的"中⁺"。等级划分法用于横断面的测量值分析，如发育水平、体型匀称度的评价。

表 2-2 五等级划分方法

等级	离差法	百分位数法
上	> 均值 +2SD	>P_{97}
中上	均值 +(1SD~2SD)	P_{75}~P_{97}
中	均值 ±1SD	P_{25}~P_{75}
中下	均值 -(1SD~2SD)	P_{3}~P_{25}
下	< 均值 -2SD	<P_{3}

(2) 测量值的计算：如用于定期纵向的测量值分析(生长速度的评价)，即将两次连续测量值的差与参数中相同年龄的数值差比较；或身材匀称度的计算等。

(二) 体格生长评价

正确评价儿童体格生长状况，必须注意采用准确的测量用具及统一的测量方法，定期纵向观察。同时有可用的参考人群值，参照人群值的选择将决定评价的结果。世界卫生组织(WHO)推荐将美国国家卫生统计中心(NCHS)汇集的测量资料作为国际参照人群值。我国采用 2005 年中国九大城市儿童的体格生长数据作为中国儿童参照人群值(附录一)。

儿童体格生长评价包括发育水平、生长速度以及匀称程度三个方面。

1. **发育水平** 将某一年龄时点所获得的某一项体格生长指标测量值(横断面测量)与参考

笔记

人群值比较，得到该儿童在同质人群中所处的位置，即为此儿童该项体格生长指标在此年龄的生长水平，通常以等级表示其结果。评价生长水平适用于所有单项体格生长指标，如体重、身高(长)、头围、胸围、上臂围等，可用于个体或群体儿童的评价。

早产儿体格生长有一允许的“落后”年龄范围，即此年龄后应“追上”正常足月儿的生长。进行早产儿生长水平评价时应矫正胎龄至40周胎龄(足月)后再评价，身长至40月龄、头围至18月龄、体重至24月龄后不再矫正。

有些单项指标，如骨龄代表发育成熟度，也反映发育水平。同样，体格测量值也可以生长的年龄来代表发育水平或成熟度。如一个2岁男孩身长76cm，身长的生长水平为下等，身长的生长年龄相当于1岁。

发育水平评价的优点是简单、易于掌握与应用。对于群体儿童，发育水平评价可反映该群体儿童的体格状况；对于个体儿童，发育水平评价仅表示该儿童已达到的水平，不能说明过去存在的问题，也不能预示生长趋势。

2. 生长速度 是对某一单项体格生长指标定期连续测量(纵向观察)，将获得的该项指标在某一年龄阶段的增长值与参照人群值比较，得到该儿童该项体格生长指标的生长速度。

以生长曲线表示生长速度最简单、直观，定期体格检查是评价生长速度的关键。儿童年龄小，生长较快，定期检查间隔时间不宜太长。

这种动态纵向观察个体儿童的生长规律的方法可发现每个儿童有自己稳定的生长轨道，体现个体差异。因此，生长速度的评价较发育水平更能真实反映儿童的生长状况。生长速度正常的儿童生长基本正常。

3. 匀称程度 是对体格生长指标之间关系的评价。

(1) 体型匀称度：表示体型(形态)生长的比例关系。实际工作中常选用身高的体重表示一定身高的相应体重增长范围，间接反映身体的密度与充实度。将实际测量值与参照人群值比较，结果常以等级表示。

(2) 身材匀称：以坐高(顶臀高)/身高(长)的比值反映下肢生长状况。按实际测量计算结果与参照人群值计算结果比较。结果以匀称、不匀称表示。

第四节 与体格生长有关的其他系统的发育

一、骨骼

1. 头颅骨 除头围外，还可据骨缝闭合、前囟大小及前后囟闭合时间来评价颅骨的生长及发育情况。婴儿娩出时经过产道，故出生时颅骨缝稍有重叠，不久重叠现象消失。出生时后囟很小或已闭合，最迟约6~8周龄闭合。前囟出生时约1~2cm，以后随颅骨生长而增大，6月龄左右逐渐骨化而变小，最迟于2岁闭合。前囟大小以两个对边中点连线的长短表示。前囟检查在儿科临床很重要，如脑发育不良时头围小、前囟小或关闭早，甲状腺功能减退时前囟闭合延迟，颅内压增高时前囟饱满，脱水时前囟凹陷(图2-4)。

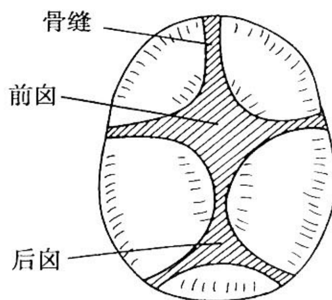


图2-4 颅骨、前囟与后囟的发育

2. 脊柱 脊柱的增长反映脊椎骨的生长。生后第1年脊柱生长快于四肢，以后四肢生长快于脊柱。出生时脊柱无弯曲，仅呈轻微后凸。3个月左右抬头动作的出现使颈椎前凸；6个月后能坐，出现胸椎后凸；1岁左右开始行走，出现腰椎前凸。这样的脊椎自然弯曲至6~7岁才为韧带所固定。注意小儿坐、立、走姿势，选择适宜的桌椅，对保证儿童脊柱正常形态很重要。

笔记

3. 长骨　是从胎儿到成人期逐渐完成的。长骨的生长主要由长骨干骺端的软骨骨化，骨膜下成骨，使长骨增长、增粗，当骨骺与骨干融合时，标志长骨停止生长。

随年龄的增加，长骨干骺端的软骨次级骨化中心按一定顺序及骨解剖部位有规律地出现。骨化中心的出现可反映长骨的生长成熟程度。用X线检查测定不同年龄儿童长骨干骺端骨化中心的出现时间、数目、形态的变化，并将其标准化，即为骨龄（bone age）。出生时腕部尚无骨化中心，股骨远端及胫骨近端已出现骨化中心。因此判断长骨的生长，婴儿早期应摄膝部X线骨片，年长儿摄左手及腕部X线骨片，以了解其腕骨、掌骨、指骨的发育。腕部于出生时无骨化中心，其出生后的出现次序为：头状骨、钩骨（3个月左右）、下桡骨骺（约1岁）、三角骨（2~2.5岁）、月骨（3岁左右）、大小多角骨（3.5~5岁）、舟骨（5~6岁）、下尺骨骺（6~7岁）、豆状骨（9~10岁）。10岁时出全，共10个，故1~9岁腕部骨化中心的数目大约为其岁数加1。具体评价骨龄时应对照图谱。骨生长与生长激素（growth hormone，GH）、甲状腺素、性激素有关。骨龄在临床上有重要的诊断价值，如甲状腺功能减退症、生长激素缺乏症骨龄明显延后，真性性早熟、先天性肾上腺皮质增生症骨龄超前。但正常骨化中心出现的年龄差异较大，诊断骨龄延迟时一定要慎重。

二、牙　齿

牙齿的生长与骨骼有一定关系，但因胚胎来源不完全相同，牙齿与骨骼的生长不完全平行。出生时乳牙已骨化，乳牙牙孢隐藏在颌骨中，被牙龈覆盖；恒牙的骨化从新生儿期开始，18~24个月时第三恒臼齿已骨化。人一生有乳牙（共20个）和恒牙（共28~32个）两副牙齿。生后4~10个月乳牙开始萌出，13个月后未萌出者为乳牙萌出延迟。乳牙萌出顺序一般为下颌先于上颌、自前向后（图2-5），大多于3岁前出齐。乳牙萌出时间及顺序个体差异较大，与遗传、内分泌、食物性状有关。

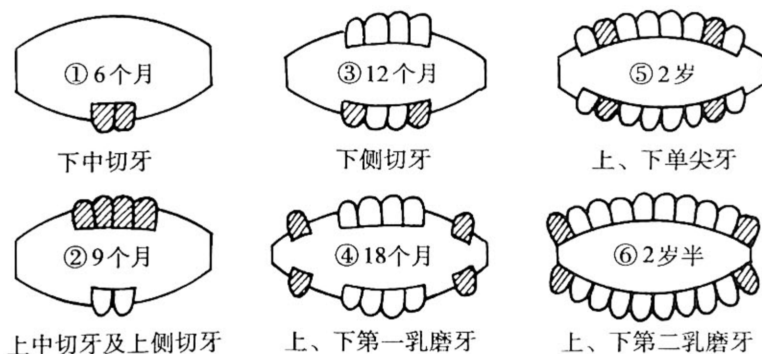


图2-5　乳牙萌出顺序

6岁左右萌出第一颗恒牙（第一恒磨牙，在第二乳磨牙之后，又称为6龄齿）；6~12岁阶段乳牙逐个被同位恒牙替换，其中第1、2前磨牙代替第1、2乳磨牙，此期为混合牙列期；12岁萌出第二恒磨牙；约在18岁以后萌出第三恒磨牙（智齿），也有终生第三恒磨牙不萌出者。第一恒磨牙萌出较早，常被家长忽视，更应注意保护。

出牙为生理现象，出牙时个别小儿可有低热、唾液增多、发生流涎及睡眠不安、烦躁等症状。牙齿的健康生长与蛋白质、钙、磷、氟、维生素A、维生素C、维生素D等营养素和甲状腺激素有关。食物的咀嚼有利于牙齿生长。牙齿生长异常时可见外胚层生长不良、钙或氟缺乏、甲状腺功能减退等疾病。

三、生殖系统

参见第十七章内分泌疾病。

笔记

第五节 神经心理发育

在儿童成长过程中，神经心理的正常发育与体格生长具有同等重要的意义。神经心理发育包括感知、运动、语言、情感、思维、判断和意志性格等方面，以神经系统的发育和成熟为物质基础。和体格生长一样，神经心理发育的异常可能是某些系统疾病的早期表现，因此，了解儿童心理发育规律对疾病的早期诊断很有帮助。

一、神经系统的发育

在胎儿期，神经系统的发育领先于其他各系统，新生儿脑重已达成人脑重的25%左右，此时神经细胞数目已与成人接近，但其树突与轴突少而短。出生后脑重的增加主要是神经细胞体积的增大和树突的增多、加长，以及神经髓鞘的形成和发育。神经髓鞘的形成和发育约在4岁完成，在此之前，尤其在婴儿期，各种刺激引起的神经冲动传导速度缓慢，且易于泛化；不易形成兴奋灶，易疲劳而进入睡眠状态。

脊髓随年龄而增长。在胎儿期，脊髓下端在第2腰椎下缘，4岁时上移至第1腰椎，在进行腰椎穿刺时应注意。握持反射应于3个月时消失。婴儿肌腱反射较弱，腹壁反射和提睾反射也不易引出，到1岁时才稳定。3~4个月前的婴儿肌张力较高，凯尔尼格征可为阳性，2岁以下儿童巴宾斯基（Babinski）征阳性亦可为生理现象。

二、感知觉的发育

1. 视感知发育 新生儿已有视觉感应功能，瞳孔有对光反射，在安静清醒状态下可短暂注视物体，但只能看清15~20cm内的事物。第2个月起可协调地注视物体，开始有头眼协调；3~4个月时喜看自己的手，头眼协调较好；6~7个月时目光可随上下移动的物体垂直方向转动；8~9个月时开始出现视深度感觉，能看到小物体；18个月时已能区别各种形状；2岁时可区别垂直线与横线；5岁时已可区别各种颜色；6岁时视深度已充分发育。

2. 听感知发育 出生时鼓室无空气，听力差；生后3~7日听觉已相当良好；3~4个月时头可转向声源，听到悦耳声时会微笑；7~9个月时能确定声源，区别语言的意义；13~16个月时可寻找不同响度的声源，听懂自己的名字；4岁时听觉发育已经完善。听感知发育和儿童的语言发育直接相关，听力障碍如果不能在语言发育的关键期内（6个月内）或之前得到确诊和干预，则可因聋致哑。

3. 味觉和嗅觉发育

（1）味觉：出生时味觉发育已很完善；4~5个月时甚至对食物轻微的味道改变已很敏感，为味觉发育关键期，此期应适时添加各类转乳期食物。

（2）嗅觉：出生时嗅觉中枢与神经末梢已基本发育成熟；3~4个月时能区别愉快与不愉快的气味；7~8个月开始对芳香气味有反应。

4. 皮肤感觉的发育 皮肤感觉包括触觉、痛觉、温度觉及深感觉等。触觉是引起某些反射的基础。新生儿眼、口周、手掌、足底等部位的触觉已很灵敏，而前臂、大腿、躯干的触觉则较迟钝。新生儿已有痛觉，但较迟钝；第2个月起才逐渐改善。出生时温度觉已很灵敏。

三、运动的发育

运动发育可分为大运动（包括平衡）和细运动两大类（图2-6）。

1. 平衡与大运动

（1）抬头：新生儿俯卧时能抬头1~2秒；3个月时抬头较稳；4个月时抬头很稳

笔记



图 2-6 儿童期运动发育图

(2) 坐:6 个月时能双手向前撑住独坐;8 个月时能坐稳。

(3) 翻身:7 个月时能有意识地从仰卧位翻身至俯卧位、然后从俯卧位翻至仰卧位。

(4) 爬:应从 3~4 个月时开始训练,8~9 个月可用双上肢向前爬。

(5) 站、走、跳:11 个月时可独自站立片刻;15 个月可独自走稳;24 个月时可双足并跳;30 个月时会独足跳。

2. 细动作 3~4 个月握持反射消失之后手指可以活动;6~7 个月时出现换手与捏、敲等探索性动作;9~10 个月时可用拇、示指拾物、喜撕纸;12~15 个月时学会用匙,乱涂画;18 个月时能叠 2~3 块方积木;2 岁时可叠 6~7 块方积木,会翻书。

四、语言的发育

语言的发育与大脑、咽喉部肌肉的正常发育及听觉的完善有关。要经过发音、理解和表达 3 个阶段。新生儿已会哭叫,3~4 个月咿呀发音;6 月龄时能听懂自己的名字;12 月龄时能说简单的单词,如“再见”、“没了”。18 月龄时能用 15~20 个字,指认并说出家庭主要成员的称谓;24 月龄时能指出简单的人、物名和图片,而到 3 岁时能指认许多物品名,并说由 2~3 个字组成的短句;4 岁时能讲述简单的故事情节。

五、心理活动的发展

1. 早期的社会行为 2~3 个月时小儿以笑、停止啼哭等行为,以眼神和发音表示认识父母;3~4 个月的婴儿开始出现社会反应性的大笑;7~8 个月的小儿可表现出认生、对发声玩具感兴趣等;9~12 个月时是认生的高峰;12~13 个月小儿喜欢玩变戏法和躲猫猫游戏;18 个月时逐渐有自我控制能力,成人在附近时可独自玩耍很久;2 岁时不再认生,易与父母分开;3 岁后可与小朋友做游戏。

2. 注意的发展 婴儿期以无意注意为主,随着年龄的增长逐渐出现有意注意 5~6 岁后儿

笔记

童能较好控制自己的注意力。

3. 记忆的发展 记忆是将所学得的信息贮存和“读出”的神经活动过程，可分为感觉、短暂记忆和长久记忆3个不同的系统。长久记忆又分为再认和重现，再认是以前感知的事物在眼前重现时能被认识；重现是以前感知的事物虽不在眼前出现，但可在脑中重现。1岁内婴儿只有再认而无重现，随年龄的增长，重现能力亦增强。幼年儿童只按事物的表面特性记忆信息，以机械记忆为主。随着年龄的增加和理解、语言思维能力的加强，逻辑记忆逐渐发展。

4. 思维的发展 1岁以后的儿童开始产生思维，在3岁以前只有最初级的形象思维；3岁以后开始有初步抽象思维；6~11岁以后儿童逐渐学会综合分析、分类比较等抽象思维方法，具有进一步独立思考的能力。

5. 想象的发展 新生儿无想象能力；1~2岁儿童仅有想象的萌芽。学龄前期儿童仍以无意想象及再造想象为主，有意想象和创造性想象到学龄期才迅速发展。

6. 情绪、情感的发展 新生儿因生后不易适应宫外环境，较多处于消极情绪中，表现不安、啼哭，而哺乳、抱、摇、抚摸等则可使其情绪愉快。婴幼儿情绪表现特点是时间短暂、反应强烈、容易变化、外显而真实。随着年龄的增长，儿童对不愉快因素的耐受性逐渐增加，能够有意识地控制自己，使情绪渐趋向稳定。

7. 个性和性格的发展 婴儿期由于一切生理需要均依赖成人，逐渐建立对亲人的依赖性和信任感。幼儿时期已能独立行走，说出自己的需要，故有一定自主感，但又未脱离对亲人的依赖，常出现违拗言行与依赖行为互相交替的现象。学龄前期小儿生活基本能自理，主动性增强，但主动行为失败时易出现失望和内疚。学龄期开始正规学习生活，重视自己勤奋学习的成就，如不能发现自己的学习潜力，将产生自卑。青春期体格生长和性发育开始成熟，社交增多，心理适应能力增强，但容易波动，在感情问题、伙伴问题、职业选择、道德评价和人生观等问题上处理不当时易发生性格变化。性格一旦形成即相对稳定。

小儿神经精神发育进程见表2-3。

表2-3 小儿神经精神发育进程

年龄	粗、细动作	语言	适应周围人物的能力与行为
新生儿	无规律、不协调动作；紧握拳	能哭叫	铃声使全身活动减少
2个月	直立及俯卧位时能抬头	发出和谐的喉音	能微笑，有面部表情；眼随物转动
3个月	仰卧位变为侧卧位；用手摸东西	咿呀发音	头可随看到的物品或听到的声音转动180°；注意自己的手
4个月	扶着髋部时能坐；可在俯卧位时用两手支持抬起胸部；手能握持玩具	笑出声	抓面前物体；自己玩弄手，见食物表示喜悦；较有意识地哭和笑
5个月	扶腋下能站得直；两手各握一玩具	能喃喃地发出单词音节	伸手取物；能辨别人声；望镜中人笑
6个月	能独坐一会；用手摇玩具		能认识熟人和陌生人；自拉衣服；自握足玩
7个月	会翻身，自己独坐很久；将玩具从一手换入另一手	能发“爸爸”、“妈妈”等复音，但无意识	能听懂自己的名字；自握饼干吃
8个月	会爬；会自己坐起来、躺下去；会扶着栏杆站起来；会拍手	重复大人所发简单音节	注意观察大人的行动；开始认识物体；两手会传递玩具
9个月	试独站；会从抽屉中取出玩具	能懂几个较复杂的词句，如“再见”等	看见熟人会手伸出来要人抱；或与人合作游戏

笔记

续表

年龄	粗、细动作	语言	适应周围人物的能力与行为
10~11 个月	能独站片刻；扶椅或推车能走几步；拇指、示指对指拿东西	开始用单词，一个单词表示很多意义	能模仿成人的动作；招手、"再见"；抱奶瓶自食，粗细动作、语言适应周围人物的能力与行为
12 个月	独走；弯腰拾东西；会将圆圈套在木棍上	能叫出物品的名字，如灯、碗；指出自己的手、眼	对人和事物有喜憎之分；穿衣能合作，用杯喝水
15 个月	走得好；能蹲着玩；能叠一块方木	能说出几个词和自己的名字	能表示同意、不同意
18 个月	能爬台阶；有目标地扔皮球	能认识和指出身体各部分	会表示大小便；懂命令；会自己进食
2 岁	能双脚跳；手的动作更准确；会用勺子吃饭	会说 2~3 个字构成的句子	能完成简单的动作，如拾起地上的物品；能表达喜、怒、怕、懂
3 岁	能跑；会骑三轮车；会洗手、洗脸；脱、穿简单衣服	能说短歌谣，数几个数	能认识画上的东西；认识男、女；自称"我"；表现自尊心、同情心、害羞
4 岁	能爬梯子；会穿鞋	能唱歌	能画人像；初步思考问题；记忆力强、好发问
5 岁	能单足跳；会系鞋带	开始识字	能分辨颜色；数 10 个数；知物品用途及性能
6~7 岁	参加简单劳动，如扫地、擦桌子、剪纸、泥塑、结绳等	能讲故事；开始写字	能数几十个数；可简单加减；喜独立自主

第六节　儿童神经心理发育的评价

儿童神经心理发育的水平表现为儿童在感知、运动、语言和心理等过程中的各种能力，对这些能力的评价称为心理测试。心理测试仅能判断儿童神经心理发育的水平，没有诊断疾病的意义。心理测试需由经专门训练的专业人员根据实际需要选用，不可滥用。

一、能力测验

1. 筛查性测验

（1）丹佛发育筛查法（DDST）：DDST 主要用于 6 岁以下儿童的发育筛查，实际应用时对 4.5 岁以下的儿童较为适用。测试内容分为大运动、细运动、语言、个人适应性行为四个能区。1990 年 Denver Ⅱ出版，在 1966 年 DDST 的基础上修订。国内有地区性的修订常模。

（2）绘人测试：适用于 5~9.5 岁儿童。要求被测儿童依据自己的想象绘一全身正面人像，以身体部位、各部比例和表达方式的合理性计分。绘人测试结果与其他智能测试的相关系数在 0.5 以上，与推理、空间概念、感知能力的相关性更显著。该法可个别测试，也可进行集体测试。

（3）图片词汇测试（PPVT）：适用于 4~9 岁儿童的一般智能筛查。PPVT 的工具是 120 张图片，每张有黑白线条画四幅，测试者说一个词汇，要求儿童指出所在图片其中相应的一幅画。测试方法简单，尤适用于语言或运动障碍者。1981 年 PPVT-R 出版，有 L 及 M 版本，测试年龄为 2.5~16 岁，测试图片增至 175 张。

2. 诊断测验

（1）Gesell 发育量表：适用于 4 周至 3 岁的婴幼儿，从大运动、细动作、个人 - 社会、语言和适

笔记

应性行为五个方面测试，结果以发育商（DQ）表示。

(2) Bayley 婴儿发育量表：适用于 2~30 个月婴幼儿，包括精神发育量表、运动量表和婴儿行为记录。1993 年第 2 版修订完成，适用于 1~42 个月婴幼儿，评定结果另有规定。

(3) Standford-Binet 智能量表：适用于 2~18 岁儿童。测试内容包括幼儿的具体智能（感知、认知、记忆）和年长儿的抽象智能（思维、逻辑、数量、词汇），用以评价儿童学习能力以及对智能发育迟缓者进行诊断及程度分类，结果以智商（IQ）表示。

(4) Wechsler 学前及初小儿童智能量表（WPPSI）：适用于 4~6.5 岁儿童。通过编制一整套不同测试题，分别衡量不同性质的能力，将得分综合后可获得儿童多方面能力的信息，较客观地反映学前儿童的智能水平。

(5) Wechsler 儿童智能量表修订版（WISC-R）：适用于 6~16 岁儿童，内容与评分方法同 WPPSI。

二、适应性行为测试

智力低下的诊断与分级必须结合适应性行为的评定结果。国内现多采用日本 S-M 社会生活能力检查，即婴儿 - 初中学生社会生活能力量表。此量表适用于 6 个月至 15 岁儿童社会生活能力的评定。

第七节 发育行为与心理异常

一、儿童发育与行为的概念

发育行为儿科学是我国近年从儿童保健学发展而来的一个分支学科。儿童发育一般指运动、认知、语言、社会交往等潜力的逐渐提高，行为则是能为他人觉察评估的外部表现。

儿童发育和行为异常很常见，如注意缺陷多动障碍、孤独症系谱障碍、抽动障碍、睡眠障碍等。

二、儿童行为问题

儿童在发育过程中出现的行为问题较为常见，对儿童身心健康的影响很大。近年调查资料表明，我国少年儿童的行为问题检出率为 8.3%~12.9%。儿童行为问题表现在儿童日常生活中，容易被家长忽略，或被过分夸大。因此，区别正常的和异常的儿童行为非常必要，目前有多种衡量儿童行为的量表可用于帮助区分儿童异常的行为问题。

儿童的行为问题一般可分为：①生物功能行为问题：如遗尿、遗便、多梦、睡眠不安、夜惊、食欲不佳、过分挑剔饮食等；②运动行为问题：如习惯性交叉擦腿、咬指甲、磨牙、吸吮手指、咬或吸衣物、挖鼻孔、咬或吸唇、活动过多等；③社会行为问题：如破坏、偷窃、说谎、攻击等；④性格行为问题：如惊恐、害羞、忧郁、社交退缩、交往不良、违拗、易激动、烦闹、胆怯、过分依赖、要求注意、过分敏感、嫉妒、发脾气等；⑤语言问题：如口吃等。男孩的行为问题常多于女孩，男孩多表现为运动与社会行为问题；女孩多为性格行为问题。儿童行为问题的发生与父母对子女的期望、教养方式、父母的文化、学习环境等显著相关。多数儿童的行为问题可在发育过程中自行消失。

1. 屏气发作 表现为呼吸运动暂停的一种异常性格行为问题，多发于 6~18 个月婴幼儿，5 岁前会逐渐自然消失。呼吸暂停发作常在情绪急剧变化时，如发怒、恐惧、剧痛、剧烈叫喊时出现，常有换气过度，使呼吸中枢受抑制，哭喊时屏气，脑血管扩张，脑缺氧时可有昏厥、丧失意志、口唇发绀，躯干、四肢挺直，甚至四肢抽动，持续 0.5~1 分钟后呼吸恢复，症状缓解，口唇返红，全身肌肉松弛而清醒，一日可发作数次。这种儿童性格多暴躁、任性、好发脾气。对此类儿童应加强家庭教养，遇矛盾冲突时应耐心说理解释，避免粗暴打骂，尽量不让孩子有发脾气、哭闹的机

笔记

会。有时需与癫痫鉴别。

2. 吮拇指癖、咬指甲癖 3~4个月后的婴儿生理上有吮吸要求，常自吮手指尤其是拇指以自慰。这种行为常发生在饥饿时和睡前，多随年龄增长而消失。但有时小儿因心理上得不到满足而精神紧张、恐惧焦急、未获父母充分的爱，又缺少玩具、音乐、图片等视听觉刺激，孤独时便吮拇指自娱，渐成习惯，直至年长时尚不能戒除。长期吮手指可影响牙齿、牙龈及下颌发育，致下颌前凸、齿列不齐，妨碍咀嚼。咬指甲癖的形成过程与吮拇指癖相似，也系情绪紧张、感情需求得不到满足而产生的不良行为，多见于学龄前期和学龄期儿童。对这类孩子要多加爱护和关心，消除其抑郁孤独心理。当其吮拇指或咬指甲时应将其注意力分散到其他事物上，鼓励小儿建立改正坏习惯的信心，切勿打骂讽刺，以避免其产生自卑心理。在手指上涂抹苦药等方法也往往起不到好的效果。

3. 遗尿症 正常小儿在2~3岁时已能控制排尿，如在5岁后仍发生不随意排尿即为遗尿症，大多数发生在夜间熟睡时，称夜间遗尿症。遗尿症可分为原发性和继发性两类：①原发性遗尿症：较多见，多有家族史，男多于女(2∶1~3∶1)，无器质性病变，多因控制排尿的能力迟滞所致；②继发性遗尿症：大多由于全身性或泌尿系疾病，如糖尿病、尿崩症等引起，其他如智力低下、神经精神创伤、泌尿道畸形、感染，尤其是膀胱炎、尿道炎、会阴部炎症等也可引起继发性遗尿现象。继发性遗尿症在处理原发疾病后症状即可消失。

原发性遗尿症较多发生在夜间，偶见白天午睡时。自每周1~2次至每夜1次，甚至一夜数次不等。健康状况欠佳、疲倦、过度兴奋紧张、情绪波动等都可使症状加重，有时会自动减轻或消失，亦可复发。约50%的患儿可于3~4年内发作次数逐渐减少而自愈，也有一部分患儿持续遗尿直至青春期，往往造成严重的心理负担，影响正常生活与学习。对遗尿症患儿必须首先除外能引起继发性遗尿症的全身或局部疾病。

原发性遗尿症的治疗首先要取得家长和患儿的合作。医师应指导家长安排适宜的生活制度和坚持排尿训练，绝对不能在小儿发生遗尿时加以责骂、讽刺、处罚等，否则会加重患儿的心理负担。应训练患儿将排尿时间间隔逐渐延长，每次排尿务必排尽；晚餐后应控制入水量，睡前排尿，不宜过度兴奋；睡熟后父母可在其经常遗尿时间之前唤醒，使其习惯于觉醒时主动排尿，必要时亦可采用警报器协助训练。药物治疗效果约80%，常用者为去氨加压素(desmopressin)，为抗利尿药，以减少泌尿量，每次0.1~0.2μg，睡前口服，疗程3~6个月。亦可应用丙米嗪类药物治疗。

4. 儿童擦腿综合征 是儿童通过擦腿引起兴奋的一种运动行为障碍。在儿童中并不少见，女孩与幼儿更多见。发生擦腿综合征的儿童智力正常，发作时神志清醒，多在入睡前、醒后或玩耍时发作，可被分散注意力而终止。发作时，女孩喜坐硬物，手按腿或下腹部，双下肢伸直交叉夹紧，手握拳或抓住东西使劲；男孩多表现为伏卧在床上、来回蹭，或与女孩表现类似。女孩发作后外阴充血，分泌物增多或阴唇色素加深；男孩阴茎勃起，尿道口稍充血，有轻度水肿。使小儿平时生活轻松愉快，解除心理压力，鼓励其参与各种游戏活动等心理行为治疗是公认的必要措施。发作时以有趣事物分散儿童的注意力、睡前让儿童疲倦后很快入睡、醒后立即起床等均可减少发作机会。从小应注意儿童的会阴清洁。儿童擦腿综合征多随年龄增长而逐渐自行消失。

5. 注意缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder，ADHD) 在学龄期儿童的发病率高达3%~5%，为学龄儿童中常见的行为障碍，主要表现为注意力不集中、多动、冲动行为，常伴有学习困难，但智能正常或接近正常。男孩发生率明显高于女孩。ADHD缺乏特异的病因学或病理学改变，也没有可以辅助诊断的特殊体征或实验室检查，因此诊断主要依据病史和对特殊行为症状的观察、描述和追踪观察。临床常用的行为评定量表有Conners父母问卷及教师评定表，以及Achenbach儿童行为评定量表及教师报告表等。

诊断标准多采用美国精神病学会的《精神障碍诊断和统计手册》第4版(Diagnostic and

笔记

Statistical Manual of Mental Disorders.4th ed，DSM-Ⅳ）的ADHD诊断标准。世界卫生组织制定的《国际疾病分类》第10版（International Classification of Diseases，ICD-10）也被广泛采用。《中华儿科杂志》编辑委员会和中华医学会儿科学分会神经学组、儿童保健学组及精神病分会儿童精神医学学组，参考DSM-Ⅳ的ADHD诊断标准，2006年联合发布了《儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议》，规范了对ADHD的临床诊疗。

ADHD的治疗和管理原则包括药物治疗和心理与行为治疗。常用的药物包括短效的盐酸哌甲酯片和长效的盐酸哌甲酯控释片。心理与行为治疗包括强化、塑造、消退、惩罚等。同时，应注意持久培养患儿的自我控制能力。

6. 孤独症谱系障碍（autistic spectrum disorders，ASD） 是以孤独症为代表的一组异质性疾病的总称。典型孤独症的临床特征主要表现为不同程度的社会交往障碍、语言障碍、兴趣狭窄及刻板行为方式。美国ASD的发病率为1%。在过去半个多世纪里，疾病的概念、诊断和分类方面发生了很大的变化，尤其是近十年，相关进展迅速，对病因学、治疗和预后的认识也发生了重大变化，但病因至今尚不明确，也没有特效药物治疗，但早期筛查、早期干预效果较好，主要采用综合性教育和行为训练，使孤独症症状得到不同程度的改善。

7. 睡眠障碍（sleep disorder，SD） 睡眠障碍包括睡眠失调、异态睡眠、病态睡眠3种类型。儿童睡眠障碍是遗传、疾病、围生因素及儿童性格、家庭环境和教养方式等多因素作用的结果。国外研究显示，儿童睡眠障碍对儿童神经心理和认知的影响明显，表现为注意缺陷、多动、记忆力下降、行为障碍、情绪问题等。我国儿童睡眠障碍发生率为27.11%。

系统评价儿童睡眠障碍的体系包括全面的过去史、完整的社会史、心理/发育筛查、体格检查，在此基础上，要明确诊断一些特殊的睡眠障碍还必须选择更为全面的心理学测试及神经学方面的评价，或是一些相关的实验室筛查，甚至进一步在睡眠实验室进行睡眠的研究分析。

睡眠障碍如同其他疾病一样，当理解其特征和发病机制后，在合理的干预下就能缓解甚至治愈。治疗性干预包括：健康教育、心理行为治疗、时间疗法、光疗法、药物治疗、物理治疗以及外科治疗。治疗总是从最方便、侵入性最小的健康教育开始。

三、学习障碍

学习障碍属特殊发育障碍，是指在获得和运用听、说、读、写、计算、推理等特殊技能上有明显困难，并表现出相应的多种障碍综合征。学龄期儿童发生学习障碍者较多，小学2~3年级为发病的高峰；男孩多于女孩。学习障碍可有学习能力的偏异(如操作或语言能力)；协调运动障碍，如眼手协调差、影响绘图等精细运动技能的获得；分不清近似音，影响听、说与理解；理解与语言表达缺乏平衡，听与阅读时易遗漏或替换，不能正确诵读，构音障碍，交流困难；知觉转换障碍，如听到"狗"时不能想到"狗"，立即写出"狗"字；视觉-空间知觉障碍，辨别能力差，常分不清6与9、b与d等，影响阅读能力等。学习障碍的儿童不一定智力低下，但由于其认知特性导致患儿不能适应学校学习和日常生活。在拒绝上学的儿童中有相当部分是学习障碍儿童，对他们应仔细了解、分析原因，采取特殊教育对策。

（毛 萌）

参考文献

1. Rafael T Mikolajczyk，Jun Zhang，Ana Pilar Betran，et al.A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles.Lancet，2011，377：1855-1861.

笔记

2. 沈晓明，金星明．发育和行为儿科学．南京：江苏科技出版社，2003.

3. 朱宗涵，申昆玲，任晓旭．儿科疾病临床诊疗规范教程．北京：北京大学医学出版社，2008：151-156.

4. Michael D. Kogan，Stephen J. Blumberg，Laura A. Schieve，et al.The prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the United States. Pediatrics，2009，124（5）：1395-1403.

5. 邹小兵．孤独症谱系障碍的研究进展．临床儿科杂志，2010，28（8）：715-717，724.

6. 沈晓明．儿童睡眠与睡眠障碍．北京：人民卫生出版社，2002.

7. 陈文娟，江帆，李生慧，等．儿童睡眠不足与肥胖发生的相关性研究概述．中国儿童保健杂志，2010，18（3）：228-230.

8. 黎海芪，毛萌．儿童保健学．第2版．北京：人民卫生出版社，2009.

笔记

第三章　儿 童 保 健

儿童保健同属儿科学与预防医学的分支，为两者的交叉学科，其主要任务是研究儿童各年龄期生长发育的规律及其影响因素，以通过有效的措施，促进有利因素，防止不利因素，保障儿童健康成长。儿童保健研究涉及的内容包括：儿童的体格生长和社会心理发育、儿童营养、儿童健康促进和儿科疾病的预防及管理等。

自19世纪80年代初，儿童保健问题，特别是儿童的生存问题显得更为迫切。根据当时全球形势及发展中国家的经济，由联合国儿童基金会发起了一揽子的组合干预措施，简称为GOBI（即生长监测、口服补液治疗腹泻病、母乳喂养及免疫接种）；以后又推出针对造成婴幼儿死亡的主要疾病，即肺炎及腹泻诊治和转诊转运的简化流程及治疗技术，使儿童的死亡率明显下降。

随着时代的发展，儿童死亡的原因也发生了改变，就"单一问题"开展工作已经不能适应儿童保健的需要。据最新全球资料统计，5岁以下小儿有6种致命性疾病，占死亡率的70%~90%，这6种疾病为急性呼吸道感染（绝大部分为肺炎）(19%)、腹泻病(18%)、疟疾(8%)、麻疹(4%)、HIV/AIDS(3%)及与新生儿有关的疾病，主要为早产、产中窒息及感染（占新生儿期死亡的37%）；这些疾病绝大部分可以通过不断进步的卫生保健措施预防其发生。

应对这种新情况需要一揽子简单易行但效果显著的方法，并利用这些方法在儿童疾病综合管理（integrated management of childhood illness，IMCI）的指导下采取综合措施对儿童疾病及营养不良进行有效管理，防止患儿死亡、促进儿童健康成长及发育。

IMCI在不同层次上有着不同的含义。从患者的角度来看，综合就是病案的管理；从保健的角度来看，综合意味着通过一种服务渠道进行多种形式的服务，例如定期体格检查的同时进行免疫接种，可以为家长提供咨询的机会，密切了医务保健人员与家长之间的关系，使医务保健人员更加关心儿童的营养、体格及社会心理的发育；在机制层次上，综合便是把管理结合起来，支持不同的辅助性保健工作，保障不同层次保健工作的综合性。IMCI就是成功地将初级保健设施的病案管理和工作任务结合起来，医务保健人员要为它的服务对象提供一整套的技术服务。所以IMCI是当今儿童保健的唯一策略，在以上三个层次上同时加强保健的综合，将保健从家庭和社区延伸到初级卫生单位以及转诊机构，并且强调提供咨询和解决问题。IMCI已被100多个国家采纳，我国也开始了相关的工作。

近几年，我国妇幼保健机构与监测网络建设发展很快。三级儿童保健网络建设以及这一网络在城市和农村得到进一步的完善，成为各项儿童保健措施得以成功推广实施的制度保障。截至2005年城市7岁以下儿童保健管理率达到82.3%，农村达到69.7%，到2009年全国7岁以下儿童保健管理率平均水平达到80%。无论在20世纪90年代初期颁布的《九十年代中国儿童发展规划纲要》，还是21世纪初颁布的《中国儿童发展纲要(2001-2010年)》，都将儿童保健管理率作为重要的工作任务指标，凸显了党和政府对于儿童保健网络体系建设的重视与关注。

第一节　各年龄期儿童的保健重点

一、胎儿期及围生期

胎儿的发育与孕母的躯体健康、心理卫生、营养状况和生活环境等密切相关，胎儿期保健主要通过对孕母的保健来实现。

笔记

1. 预防遗传性疾病与先天性畸形　应大力提倡和普及婚前男女双方检查及遗传咨询，禁止近亲结婚；应避免接触放射线和铅、苯、汞、有机磷农药等化学毒物；应避免吸烟、酗酒；患有心肾疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进、结核病等慢性疾病的育龄妇女应在医师指导下确定怀孕与否及孕期用药，注意孕期用药安全，避免药物致畸；对高危产妇除定期产前检查外，应加强观察，一旦出现异常情况，应及时就诊。

2. 保证充足营养　妊娠后期应加强铁、锌、钙、维生素 D 等重要营养素的补充。但也应防止营养摄入过多而导致胎儿体重过重，影响分娩和儿童期以及成年后的健康。

3. 预防感染　包括孕期及分娩时。孕妇早期应预防弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒的感染，以免造成胎儿畸形及宫内发育不良。分娩时应预防来自产道的感染而影响即将出生的新生儿。

4. 给予良好的生活环境，避免环境污染。注意劳逸结合，减少精神负担和心理压力。

5. 尽可能避免妊娠期合并症，预防流产、早产、异常分娩的发生。对高危孕妇应加强随访。

6. 加强对高危新生儿的监护　对高危妊娠孕妇所分娩的新生儿及早产儿、低体重儿、窒息、低体温、低血糖、低血钙和颅内出血等疾病的高危新生儿应予以特殊监护和积极处理。

二、新生儿期

新生儿期，生后 1 周内的新生儿发病率和死亡率极高，婴儿死亡中约 2/3 是新生儿，<1 周的新生儿的死亡数占新生儿期死亡数的 70% 左右。故新生儿保健是儿童保健的重点，而生后 1 周内新生儿的保健是重中之重。因此在 2005 年的世界卫生组织（WHO）年度报告中，把过去的儿童保健，建议改为新生儿及儿童保健，突出新生儿保健的重要性。

1. 出生时的护理　新生儿娩出后应迅速清理口腔内黏液，保证呼吸道通畅；严格消毒、结扎脐带；记录出生时 Apgar 评分、体温、呼吸、心率、体重与身长；评估后正常新生儿即与母亲同室，应尽早喂母乳。评估为高危的新生儿应送入新生儿重症监护室。新生儿出院回家前应按照新生儿筛查规定进行先天性遗传代谢病筛查（目前卫生部要求开展的有先天性甲状腺功能减退症和苯丙酮尿症筛查）以及听力筛查。

2. 新生儿居家保健　有条件的家庭在冬季应使室内温度保持在 20~22℃左右，湿度以 55% 为宜；保持新生儿体温正常恒定。提倡母乳喂养，指导母亲正确的哺乳方法。新生儿皮肤娇嫩，应保持皮肤清洁，避免损伤。父母应多与婴儿交流，抚摸有利于早期的情感交流。应尽量避免过多的外来人员接触。注意脐部护理，预防感染。应接种卡介苗和乙型肝炎疫苗。

三、婴儿期

婴儿期的体格生长十分迅速，需大量各种营养素满足其生长的需要，但婴儿的消化功能尚未成熟，故易发生消化紊乱和营养缺乏性疾病。部分母乳喂养或人工喂养婴儿则应选择配方奶粉。自 4~6 个月开始应添加辅食，为断离母乳做准备。定期进行体格检查，便于早期发现缺铁性贫血、佝偻病、营养不良、发育异常等疾病并予以及时的干预和治疗。坚持户外活动，进行空气浴、日光浴和主、被动体操有利于体格生长。给予各种感知觉的刺激，促进大脑发育。该时期应按计划免疫程序完成基础免疫。预防异物吸入及窒息。

四、幼儿期

由于感知能力和自我意识的发展，对周围环境产生好奇、乐于模仿，幼儿期是社会心理发育最为迅速的时期。该时期应重视与幼儿的语言交流，通过游戏、讲故事、唱歌等促进幼儿语言发育与大运动能力的发展。同时，应培养幼儿的独立生活能力，安排规律生活，养成良好的生活习惯，如睡眠、进食、排便、沐浴、游戏、户外活动等。定期进行体格检查，预防龋齿。由于该时期的

笔记

儿童已经具备一定的活动能力，且凡事都喜欢探个究竟，故还应注意异物吸入、烫伤、跌伤等意外伤害的预防。

五、学龄前期

学龄前期儿童的智能发展快、独立活动范围大，是性格形成的关键时期。因此，加强学龄前期儿童的教育很重要，应注意培养良好的学习习惯、想象与思维能力，使之具有优良的心理素质。应通过游戏、体育活动增强体质，在游戏中学习遵守规则和与人交往。每年应进行1~2次体格检查，进行视力筛查及龋齿、缺铁性贫血等常见病的筛查与矫治。保证充足营养，预防溺水、外伤、误服药物以及食物中毒等意外伤害。

六、学龄期与青春期

此期儿童求知欲强，是获取知识的最重要时期，也是体格发育的第二个高峰期。该时期应提供适宜的学习条件，培养良好的学习习惯，并加强素质教育；应引导积极的体育锻炼，不仅可增强体质，同时也培养了儿童的毅力和意志力；合理安排生活，供给充足营养，预防屈光不正、龋齿、缺铁性贫血等常见病的发生；进行法制教育，学习交通规则和意外伤害的防范知识。在青春期应进行正确的性教育，使其了解基本的生理现象，并在心理上有正确的认识。

第二节 儿童保健的具体措施

一、护理

对小儿的护理是儿童保健、医疗工作的基础内容，年龄越小的儿童越需要合适的护理。①居室：应阳光充足、通气良好，冬季室内温度尽可能达到18~20℃，湿度为55%~60%。对哺乳期婴儿，主张母婴同室，便于母亲哺乳和料理婴儿。患病者不应进入小儿居室，尤其是新生儿、早产儿的居室。②衣着(尿布)：应选择浅色、柔软的纯棉织物，宽松而少接缝，以避免摩擦皮肤和便于穿、脱。存放新生儿衣物的衣柜内不宜放置樟脑丸，以免发生新生儿溶血。新生儿应衣着宽松，保持双下肢屈曲姿势，有利于髋关节的发育。婴儿最好穿连衣裤或背带裤，不用松紧腰裤，以利胸廓发育。

二、营养

营养是保证儿童生长发育及健康的先决条件，必须及时对家长和有关人员进行有关母乳喂养、断乳期婴儿辅食添加、幼儿期正确的进食行为培养、学前及学龄期儿童的膳食安排等内容的宣教和指导(见第四章)。

三、计划免疫

计划免疫是根据小儿的免疫特点和传染病发生的情况而制订的免疫程序，通过有计划地使用生物制品进行预防接种，以提高人群的免疫水平、达到控制和消灭传染病的目的。按照我国卫生部的规定，婴儿必须在1岁内完成卡介苗，脊髓灰质炎三价混合疫苗，百日咳、白喉、破伤风类毒素混合制剂，麻疹减毒疫苗及乙型肝炎病毒疫苗接种的基础免疫(表3-1)。根据流行地区和季节，或根据家长自己的意愿，有时也进行乙型脑炎疫苗、流行性脑脊髓膜炎疫苗、风疹疫苗、流感疫苗、腮腺炎疫苗、甲型肝炎病毒疫苗、水痘疫苗、流感杆菌疫苗、肺炎疫苗、轮状病毒疫苗等的接种。

预防接种可能引起一些反应：①卡介苗接种后2周左右局部可出现红肿浸润，8~12周后结痂。若化脓形成小溃疡，腋下淋巴结肿大，可局部处理以防感染扩散，但不可切开引流。②脊髓灰质炎三价混合疫苗接种后有极少数婴儿发生腹泻，但多数可以不治自愈。③百日咳、白喉、破

笔记

表 3-1　我国卫生部规定的儿童计划免疫程序

年龄	接种疫苗		
出生	卡介苗		乙肝疫苗
1 个月			乙肝疫苗
2 个月	脊髓灰质炎三价混合疫苗		
3 个月	脊髓灰质炎三价混合疫苗、	百白破混合制剂	
4 个月	脊髓灰质炎三价混合疫苗、	百白破混合制剂	
5 个月		百白破混合制剂	
6 个月			乙肝疫苗
8 个月	麻疹疫苗		
1.5~2 岁		百白破混合制剂复种	
4 岁	脊髓灰质炎三价混合疫苗复种		
6 岁	麻疹疫苗复种	百白破混合制剂复种	

伤风类毒素混合制剂接种后局部可出现红肿、疼痛或伴低热、疲倦等，偶见过敏性皮疹、血管性水肿。若全身反应严重，应及时到医院诊治。④麻疹疫苗接种后，局部一般无反应，少数人可在 6~10 日内出现轻微的麻疹，予对症治疗即可。⑤乙型肝炎病毒疫苗接种后很少有不良反应。个别人可有发热或局部轻痛，不必处理。

四、儿童心理卫生

世界卫生组织（WHO）给健康所下的定义是：不仅是没有疾病和病痛，而且是个体在身体上、精神上、社会上的完满状态。由此可知，心理健康和身体健康同等重要。

1. 习惯的培养

(1) 睡眠习惯：①应从小培养儿童有规律的睡眠习惯；②儿童居室应安静、光线应柔和，睡前避免过度兴奋；③儿童应该有相对固定的作息时间，包括睡眠；④婴儿可利用固定乐曲催眠入睡，不拍、不摇、不抱，不可用喂哺催眠；⑤保证充足的睡眠时间；⑥培养独自睡觉。

(2) 进食习惯：①按时添加辅食；②进食量根据小儿的自愿，不要强行喂食；③培养定时、定位（位置）、自己用餐；④不偏食、不挑食、不吃零食；⑤饭前洗手；⑥培养用餐礼貌。

(3) 排便习惯：东西方文化及传统的差异，对待大小便的训练意见绝对不同。我国多数的家长习惯于及早训练大小便；而西方的家长一切均顺其自然。用尿布不会影响控制大小便能力的培养。

(4) 卫生习惯：从婴儿期起就应培养良好的卫生习惯，定时洗澡、勤剪指甲、勤换衣裤，不随地大小便。3 岁以后培养小儿自己早晚刷牙、饭后漱口、食前便后洗手的习惯。儿童应养成不喝生水、不食掉在地上的食物和未洗净的瓜果、不随地吐痰、不乱扔瓜果纸屑的良好卫生习惯。

2. 社会适应性的培养　从小培养儿童良好地适应社会的能力是促进儿童健康成长的重要内容之一。儿童的社会适应性行为是各年龄阶段相应神经心理发展的综合表现，与家庭环境、育儿方式、儿童性别、年龄、性格密切相关。

(1) 独立能力：应在日常生活中培养婴幼儿的独立能力，如自行进食、控制大小便、独自睡觉、自己穿衣鞋等。年长儿则应培养其独立分析、解决问题的能力。

(2) 控制情绪：儿童控制情绪的能力与语言、思维的发展和父母的教育有关。婴幼儿的生活需要依靠成人的帮助，父母及时应答儿童的需要有助于儿童心理的正常发育。儿童常因要求不能满足而不能控制自己的情绪，或发脾气，或发生侵犯行为，故成人对儿童的要求与行为应按社会标准或予以满足，或加以约束，或预见性的处理问题，减少儿童产生消极行为的机会。用诱导方法而不用强制方法处理儿童的行为问题可以减少对立情绪。

笔记

(3) 意志:在日常生活、游戏、学习中应该有意识地培养儿童克服困难的意志,增强其自觉、坚持、果断和自制的能力。

(4) 社交能力:从小给予儿童积极愉快的感受,如喂奶时不断抚摸孩子;与孩子眼对眼微笑说话;抱孩子,和其说话、唱歌;孩子会走后,常与孩子做游戏、讲故事,这些都会增强孩子与周围环境和谐一致的生活能力。注意培养儿童之间的互相友爱,鼓励孩子帮助朋友,倡导善良的品德。在游戏中学习遵守规则,团结友爱,互相谦让,学习与人相处。

(5) 创造能力:人的创造能力与想象能力密切有关。启发式地向儿童提问题,引导儿童自己去发现问题和探索问题,可促进儿童思维能力的发展。通过游戏、讲故事、绘画、听音乐、表演、自制小玩具等可以培养儿童的想象能力和创造能力。

3. 父母和家庭对儿童心理健康的作用 父母的教养方式和态度、与小儿的亲密程度等与儿童个性的形成和社会适应能力的发展密切相关。从小与父母建立相依感情的儿童,日后会有良好的社交能力和人际关系;父母对婴儿的咿呀学语作出及时的应答可促进儿童的语言和社会性应答能力的发展;婴儿期与母亲接触密切的儿童,其语言和智能发育较好。父母采取民主方式教育的儿童善与人交往,机灵、大胆而有分析思考能力;反之,如父母常打骂儿童,则儿童缺乏自信心、自尊心,他们的戒备心理往往使他们对他人的行为和意图产生误解。父母过于溺爱的儿童缺乏独立性、任性,且情绪不稳定。父母是孩子的第一任老师,应提高自身的素质,言行一致,以身作则教育儿童。

五、定期健康检查

0~6 岁的散居儿童和托幼机构的集体儿童应进行定期的健康检查,系统观察小儿的生长发育、营养状况,及早发现异常,采取相应干预措施。

1. 新生儿访视 于新生儿出生 28 天内家访 3~4 次,高危儿应适当增加家访次数,主要由社区卫生服务中心的妇幼保健人员实施。家访的目的是早期发现问题,及时指导处理,降低新生儿的发病率或减轻发病的程度。家访内容包括:①了解新生儿出生情况;②回家后的生活情况;③预防接种情况;④喂养与护理指导;⑤体重测量;⑥体格检查,重点应注意有无产伤、黄疸、畸形、皮肤与脐部感染等;⑦咨询及指导。如在访视中发现严重问题应立即转医院诊治。

2. 儿童保健门诊 应按照各年龄期保健需要,定期到固定的社区卫生服务中心儿童保健科进行健康检查,通过连续的纵向观察可获得个体儿童的体格生长和社会心理发育趋势,以早期发现问题,给予正确的健康指导。定期检查的频度:6 个月以内婴儿每月 1 次,7~12 个月婴儿则 2~3 个月检查 1 次,高危儿、体弱儿宜适当增加检查次数。生后第 2 年、第 3 年每 6 个月 1 次,3 岁以上每年 1 次。定期检查的内容包括:①体格测量及评价,3 岁后每年测视力、血压 1 次;②全身各系统体格检查;③常见病的定期实验室检查,如缺铁性贫血、寄生虫病等,对临床可疑的疾病,如佝偻病、微量元素缺乏、发育迟缓等应进行相应的进一步检查。

六、体 格 锻 炼

1. 户外活动 一年四季均可进行户外活动。户外活动可增加儿童对冷空气的适应能力,提高机体免疫力;接受日光直接照射还能预防佝偻病。带婴儿到人少、空气新鲜的地方,开始户外活动时间由每日 1~2 次,每次 10~15 分钟,逐渐延长到 1~2 小时;冬季户外活动时仅暴露面、手部,注意身体保暖。年长儿除恶劣天气外,鼓励多在户外玩耍。

2. 皮肤锻炼

(1) 婴儿皮肤按摩:按摩时可用少量婴儿润肤霜使之润滑,在婴儿面部、胸部、腹部、背部及四肢有规律的轻柔捏握,每日早晚进行,每次 15 分钟以上。按摩可刺激皮肤,有益于循环、呼吸、消化功能及肢体肌肉的放松与活动;同时也是父母与婴儿之间最好的情感交流方式之一。

笔记

(2) 温水浴:温水浴可提高皮肤适应冷热变化的能力,还可促进新陈代谢,增加食欲。冬季

应注意室温、水温，做好温水浴前的准备工作，减少体表热能散发。

（3）擦浴：7~8 个月以后的婴儿可进行身体擦浴。水温 32~33℃，待婴儿适应后，水温可逐渐降至 26℃。先用毛巾浸入温水，拧至半干，然后在婴儿四肢做向心性擦浴，擦毕再用干毛巾擦至皮肤微红。

（4）淋浴：适用于 3 岁以上儿童，效果比擦浴更好。每日 1 次，每次冲淋身体 20~40 秒钟，水温 35~36℃，浴后用干毛巾擦至全身皮肤微红。待儿童适应后，可逐渐将水温降至 26~28℃。

3. 体育运动

（1）婴儿被动操：被动操是指由成人给婴儿做四肢伸屈运动，可促进婴儿大运动的发育、改善全身血液循环，适用于 2~6 个月的婴儿，每日 1~2 次为宜。

（2）婴儿主动操：7~12 个月婴儿大运动开始发育，可训练婴儿爬、坐、仰卧起身、扶站、扶走、双手取物等动作。

（3）幼儿体操：12~18 个月幼儿学走尚不稳时，在成人的扶持下，帮助幼儿进行有节奏的活动。18 个月至 3 岁幼儿可配合音乐，做模仿操。

（4）儿童体操：如广播体操、健美操，以增进动作协调性，有益于肌肉骨骼的发育。

（5）游戏、田径与球类：年长儿可利用器械进行锻炼，如木马、滑梯，还可进行各种田径、球类、舞蹈、跳绳等活动。

七、意外事故预防

儿童意外伤害是 5 岁以下儿童死亡的首位原因，但是可以预防的。

1. 窒息与异物吸入　3 个月以内的婴儿应注意防止因被褥、母亲的身体、吐出的奶液等造成的窒息；较大婴幼儿应防止食物、果核、果冻、纽扣、硬币等异物吸入气管。

2. 中毒　保证儿童食物的清洁卫生，防止食物在制作、储备、出售过程中处理不当所致的细菌性食物中毒。避免食用有毒的食物，如毒蘑菇、含氰果仁（苦杏仁、桃仁、李仁等）、白果仁（白果二酸）、河豚、鱼苦胆等。药物应放置在儿童拿不到的地方；儿童内服、外用药应分开放置，防止误服外用药造成的伤害。

3. 外伤　婴幼儿居室的窗户、楼梯、阳台、睡床等都应置有栏杆，防止从高处跌落。妥善放置沸水、高温的油和汤等，以免造成烫伤。教育儿童不可随意玩火柴、煤气等危险物品。室内电器、电源应有防止触电的安全装置。

4. 溺水与交通事故　教育儿童不可独自或与小朋友去无安全措施的江河、池塘玩水。教育儿童遵守交通规则。

5. 教会孩子自救　如家中发生火灾拨打 119，遭受外来人的侵犯拨打 110，意外伤害急救拨打 120。

（毛　萌）

参考文献

1. 卫生部. 2010 卫生统计年鉴. [R/OL]. [2011-02-05]. http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html

2. 黎海芪，毛萌. 儿童保健学. 北京：人民卫生出版社，2009.

3. 杨希洁，我国大陆特殊儿童早期干预综述，中国特殊教育，2003，4(40)：63-68.

4. 石淑华. 儿童意外伤害的预防. 中国儿童保健杂志，2006，14(4)：326-327.

笔记



第四章　儿科疾病诊治原则

第一节　儿科病史采集和体格检查

儿科的病史采集、体格检查和记录在内容、程序、方法以及分析判断等方面具有自身的特点，故在要求上与成人有一定差别。熟练掌握与此有关的方法和技巧，是开展儿科临床诊疗工作的基础。

医学的进步以及整体诊疗水平的提高，对医师运用系统医学知识、临床基本技能及正确的临床系统思维提出了更高的要求，熟练而规范地采集病史和进行体格检查并正规书写病历，对培养临床综合能力和确立疾病的诊断十分重要。临床实验室的发展和医疗诊断设备的更新，为疾病的诊断提供了更多、更精确的手段，但准确的病史资料采集和体格检查永远是正确诊断疾病的重要基础，病历记录则是最重要的医疗证据。

值得注意的是，如遇急诊或危重患者，应在简要评估病情的前提下先抢救，待患者病情稳定后再进行完整的病史采集和全面的体格检查。

一、病史采集和记录

病史采集要准确。其要点是认真听、重点问，关键是从家长或监护人提供的信息中发现对病情诊断有用的线索。在病史询问过程中态度要和蔼亲切，语言要通俗易懂，要注重与家长的沟通，要让家长感觉到医护人员对孩子的关爱，以取得家长和孩子的信任，同时要尊重家长和孩子的隐私，并为其保密。切不可先入为主，尤其不能用暗示的语言或语气诱导家长主观期望的回答，这样会给诊断造成困难。病史采集的内容包括：

1. 一般内容　正确记录患儿的姓名、性别、年龄（采用实际年龄：新生儿记录天数，婴儿记录月数，1岁以上记录几岁几个月）、种族、父母或抚养人的姓名、职业、年龄、文化程度、家庭住址和（或）其他联系方式（如电话）、病史叙述者与患儿的关系以及病史的可靠程度。

2. 主诉　用病史提供者的语言概括主要症状或体征及其时间。例如“间歇腹痛3天”、“持续发热5天”。

3. 现病史　为病历的主要部分。详细描述此次患病的情况，包括主要症状、病情发展和诊治经过。要特别注意以下几点：①主要症状要仔细询问，要注意问出症状的特征，如咳嗽的询问应包括：持续性还是间断性；剧烈还是轻咳；单声或连续性、阵发性咳嗽；有无鸡鸣样吼声；有无痰及其性状；咳嗽在一日中何时较重；有无伴随症状及诱因等；②有鉴别意义的有关症状，包括阴性症状，也要询问并记录在病史中；③病后小儿的一般情况，如精神状态、吃奶或食欲情况、大小便、睡眠等以及其他系统的症状；④已经做过的检查和结果；⑤已经进行治疗的患者要询问用药情况，如药物名称、剂量、给药方法、时间、治疗的效果及有无不良反应等。

4. 个人史　包括出生史、喂养史、生长发育史，根据不同的年龄和不同的疾病在询问时各有侧重详略。

（1）出生史：母孕期的情况；第几胎第几产，出生体重；分娩时是否足月、早产或过期产；生产方式，出生时有无窒息或产伤，Apgar评分情况等。新生儿和小婴儿疑有中枢神经系统发育不全或智能发育迟缓等，更应详细了解围生期的有关情况。

笔记

(2) 喂养史：母乳喂养还是人工喂养或混合喂养、以何种乳品为主、配制方法、喂哺次数及量、断奶时间，添加辅食的时间、品种及数量，进食及大小便情况。年长儿还应注意了解有无挑食、偏食及吃零食的习惯。了解喂养情况对患有营养性或消化系统疾病的小儿尤为重要。

(3) 生长发育史：常用的生长发育指标有体重和身高以及增长情况、前囟关闭及乳牙萌出时间等；发育过程中何时能抬头、会笑、独坐、站立和走路；何时会有意识地叫爸爸、妈妈。学龄儿童还应询问在校学习成绩和行为表现等。

5. 既往史　包括既往患病史和预防接种史。

(1) 既往患病史：需详细询问既往患过的疾病、患病时间和治疗结果。应着重了解传染病史，如过去曾患过麻疹而此次有发热、皮疹的患儿，在综合分析时应多考虑其他发热出疹性疾病；认真了解有无药物或食物过敏史，并详细记录，以供治疗时参考。在年长儿或病程较长的疑难病例，应对各系统进行系统回顾。

(2) 预防接种史：对常规接种的疫苗均应逐一询问。何时进行过何种预防接种，具体次数、有无反应。接种非常规的疫苗也应记录。

6. 家族史　家族中有无遗传性、过敏性或急、慢性传染病患者；如有，则应详细了解与患儿接触的情况。父母是否近亲结婚、母亲分娩情况、同胞的健康状况(死亡者应了解原因和死亡年龄)。必要时要询问家庭成员及亲戚的健康状况、家庭经济情况、居住环境、父母对患儿的关爱程度和对患儿所患疾病的认识等。

7. 传染病接触史　疑为传染性疾病者，应详细了解可疑的接触史，包括患儿与疑诊或确诊传染病者的关系、该患者的治疗经过和转归、患儿与该患者的接触方式和时间等。了解父母对传染病的认识和基本知识也有助于诊断。

二、体格检查

为了获得准确无误的体格检查资料，在采集病史时要创造一种自然轻松的氛围，以尽可能取得患儿的合作，而医师的表现是决定父母和孩子合作程度的主要因素。

(一) 体格检查的注意事项

1. 询问病史时就应该开始和患儿建立良好的关系。微笑、呼患儿的名字或小名、乳名，用表扬语言鼓励患儿或用手轻轻抚摸他，可以使患儿消除紧张心理；也可用听诊器或其他玩具逗患儿玩耍，以消除或减少患儿的恐惧，取得患儿的信任和合作；并同时观察患儿的精神状态、对外界的反应及智能情况。

2. 为增加患儿的安全感，检查时应尽量让患儿与亲人在一起，婴幼儿可坐或躺在家长的怀里检查，检查者顺应患儿的体位。

3. 检查的顺序可根据患儿当时的情况灵活掌握。由于婴幼儿注意力集中时间短，因此在体格检查时应特别记住以下要点：安静时先检查心肺听诊、心率、呼吸次数或腹部触诊等易受哭闹影响的项目，一般在患儿开始接受检查时进行；容易观察的部位随时检查，如四肢、躯干、骨骼、全身浅表淋巴结等；对患儿有刺激而患儿不易接受的部位最后检查，如口腔、咽部等，有疼痛的部位也应放在最后检查。

4. 检查时态度和蔼，动作轻柔，冬天时双手及所用听诊器胸件要温暖。检查过程中既要全面仔细，又要注意保暖，不要过多暴露身体部位以免着凉。对年长儿还要照顾他(她)们的害羞心理和自尊心。

5. 对急症或危重抢救病例，应先重点检查生命体征或与疾病有关的部位，全面的体格检查最好在病情稍稳定后进行，也可边抢救边检查。

6. 小儿免疫功能差，为防止交叉感染，应先清洗双手，使用一次性或消毒后的压舌板；检查者的工作衣和听诊器要勤消毒。

笔记

（二）检查方法

1. 一般状况　在询问病史的过程中，留心观察小儿的营养发育情况、神志、表情、对周围事物的反应、皮肤颜色、体位、行走姿势和孩子的语言能力等，由此得到的资料较为真实，可供正确判断一般情况。

2. 一般测量　包括体温、呼吸、脉搏、血压，还有身长、体重、头围、胸围等。

（1）体温：可根据小儿的年龄和病情选用测温方法：①腋下测温法：最常用，也最安全、方便，但测量的时间偏长。将消毒的体温表水银头放在小儿腋窝中，将上臂紧压腋窝，保持5~10分钟，36~37℃为正常。②口腔测温法：准确、方便，保持3分钟，37℃为正常，用于神志清楚而且配合的6岁以上小儿。③肛门内测温法：测温时间短，准确。小儿取侧卧位，下肢屈曲，将已涂满润滑油的肛表水银头轻轻插入肛门内3~4cm，测温3~5分钟，36.5~37.5℃为正常，1岁以内小儿、不合作的儿童以及昏迷、休克的患儿可采用此方法。④耳内测温法：准确、快速，不会造成交叉感染，但仪器贵。目前临床上比较少用。

（2）呼吸、脉搏：应在小儿安静时进行。小儿呼吸频率可通过听诊或观察腹部起伏而得，也可将棉花少许置于小儿鼻孔边缘，观察棉花纤维的摆动而得。要同时观察呼吸的节律和深浅。对年长儿一般选择较浅的动脉，如桡动脉来检查脉搏，婴幼儿亦可检查股动脉或通过心脏听诊来对比检测。要注意脉搏的速率、节律、强弱及紧张度。各年龄组小儿呼吸脉搏正常值见表4-1。

表4-1　各年龄小儿呼吸、脉搏（次/分）

年龄	呼吸	脉搏	呼吸：脉搏
新生儿	40~45	120~140	1：3
<1岁	30~40	110~130	1：3~1：4
1~3岁	25~30	100~120	1：3~1：4
4~7岁	20~25	80~100	1：4
8~14岁	18~20	70~90	1：4

（3）血压：测量血压时应根据不同的年龄选择不同宽度的袖带，袖带的宽度通常应为上臂长度的1/2~2/3。袖带过宽时测得的血压值较实际值偏低，过窄时则较实际值为高。新生儿多采用多普勒超声监听仪或心电监护仪测定血压，也可用简易潮红法测量：测量时使患婴仰卧位，将气带包裹于腕部（或踝部）以上，然后用加压绑带从肢体远端指（趾）尖向上，连续包裹至气带处，打气使压力达200mmHg或收缩压正常高限以上，将压力绑带去除，只见手或足的皮肤均泛白，然后以每秒钟降低5mmHg的速度放气，当气带远端手（或足）的皮肤刚出现潮红时，即为平均压；若有严重贫血、水肿及明显低温，则可影响观察结果。年龄越小，血压越低。不同年龄小儿血压的正常值可用公式推算：收缩压（mmHg）=80+（年龄×2）；舒张压应该为收缩压的2/3。mmHg与kPa的换算为：mmHg测定值÷7.5=kPa值。

3. 皮肤和皮下组织　应在自然光线下观察才准确。在保暖的前提下仔细观察身体各部位皮肤的颜色，有无苍白、黄染、发绀、潮红、皮疹、瘀点（斑）、脱屑、色素沉着，毛发有无异常，触摸皮肤的弹性、皮下组织及脂肪的厚度，有无水肿及水肿的性质。

4. 淋巴结　包括淋巴结的大小、数目、活动度、质地、有无粘连和（或）压痛等。颈部、耳后、枕部、腹股沟等部位尤其要认真检查，正常情况下在这些部位可触及单个质软的黄豆大小的淋巴结，活动，无压痛。

5. 头部

（1）头颅：观察大小、形状，必要时测量头围；前囟大小及紧张度、有无凹陷或隆起；小婴儿要观察有无枕秃和颅骨软化、血肿或颅骨缺损等。

（2）面部：有无特殊面容，眼距宽窄，鼻梁高低，注意双耳的位置和形状等。

笔记

(3) 眼、耳、鼻：有无眼睑水肿、下垂、眼球突出、斜视、结膜充血、眼分泌物、角膜混浊及瞳孔大小、形状、对光反射。检查双外耳道有无分泌物、局部红肿及外耳牵拉痛；若怀疑有中耳炎时应用耳镜检查鼓膜情况。观察鼻形，注意有无鼻翼扇动、鼻腔分泌物及通气情况。

(4) 口腔：口唇色泽有无苍白、发绀、干燥、口角糜烂、疱疹。口腔内颊黏膜、牙龈、硬腭有无充血、溃疡、黏膜斑、鹅口疮，腮腺开口处有无红肿及分泌物，牙齿数目及龋齿数，舌质、舌苔颜色。咽部检查放在体格检查的最后进行，医师一手固定小儿头部使其面对光源，一手持压舌板，在小儿张口时进入口腔，压住舌后根部，利用小儿反射性将口张大暴露咽部的短暂时间，迅速观察双侧扁桃体是否肿大，有无充血、分泌物、脓点、假膜及咽部有无溃疡、充血、滤泡增生、咽后壁脓肿等情况。

6. 颈部　颈部是否软，有无斜颈、短颈或颈蹼等畸形，颈椎活动情况；甲状腺有无肿大、气管位置；颈静脉充盈及搏动情况，有无颈肌张力增高或弛缓等。

7. 胸部

(1) 胸廓：注意有无鸡胸、肋骨串珠、肋膈沟、肋缘外翻等佝偻病的体征；胸廓两侧是否对称，心前区有无隆起，有无桶状胸、漏斗胸，肋间隙饱满、凹陷、增宽或变窄等。

(2) 肺：视诊应注意呼吸频率和节律有无异常，有无呼吸困难和呼吸深浅改变；吸气性呼吸困难时可出现吸气性凹陷，即锁骨上窝、胸骨上窝、肋间隙和剑突下在吸气时向内凹陷；呼气性呼吸困难时可出现呼气延长。触诊在年幼儿可利用啼哭或说话时进行。因小儿胸壁薄，叩诊反响比成人轻，故叩诊时用力要轻或可用直接叩诊法，用两个手指直接叩击胸壁。听诊时正常小儿呼吸音较成人响，呈支气管肺泡呼吸音，应注意听腋下、肩胛间区及肩胛下区有无异常，因肺炎时这些部位较易听到湿性啰音。听诊时尽量保持小儿安静，小儿啼哭后深吸气时容易闻及细湿啰音。

(3) 心：视诊时观察心前区是否隆起，心尖搏动强弱和搏动范围，正常小儿心尖搏动范围在 $2\sim3cm^2$ 之内，肥胖小儿不易看到心尖搏动。触诊主要检查心尖搏动的位置及有无震颤，并应注意出现的部位和性质(收缩期、舒张期或连续性)。通过叩心界可估计心脏大小、形状及其在胸腔的位置，叩诊心界时用力要轻才易分辨清、浊音界线，3 岁以内婴幼儿一般只叩心脏左右界；叩左界时从心尖搏动点左侧起向右叩，听到浊音改变即为左界，记录为第几肋间左乳线外或内几厘米；叩右界时先叩出肝浊音界，然后在其上一肋间自右向左叩，有浊音改变时即为右界，以右胸骨线(胸骨右缘)外几厘米记录。各年龄小儿心界参考表 4-2。小儿心脏听诊应在安静环境中进行，听诊器的胸件要小。小婴儿第一心音与第二心音响度几乎相等；随年龄的增长，心尖部第一心音较第二心音响，而心底部第二心音超过第一心音。小儿时期肺动脉瓣区第二心音比主动脉瓣区第二心音响(P2>A2)，有时可出现吸气性第二心音分裂。学龄前期及学龄期儿童常于肺动脉瓣区或心尖部听到生理性收缩期杂音或窦性心律不齐。

表 4-2　各年龄小儿心界

年龄	左界	右界
<1 岁	左乳线外 1~2cm	沿右胸骨旁线
1~4 岁	左乳线外 1cm	右胸骨旁线与右胸骨线之间
5~12 岁	左乳线上或乳线内 0.5~1cm	接近右胸骨线
>12 岁	左乳线内 0.5~1cm	右胸骨线

8. 腹部　视诊在新生儿或消瘦小儿常可见到肠型或肠蠕动波，新生儿应注意脐部有无分泌物、出血、炎症、脐疝大小。触诊应尽量争取小儿的合作，可让其躺在母亲怀里或在哺乳时进行，检查者的手应温暖、动作轻柔。如小儿哭闹不止，可利用其吸气时进行快速扪诊。检查有无压痛时主要观察小儿的表情反应，不能完全依靠小儿的回答。正常婴幼儿肝脏可在肋缘下 1~2cm

笔记

处扪及，柔软无压痛；6~7岁后在肋下不可触及。小婴儿偶可触及脾脏边缘。叩诊可采用直接叩诊法或间接叩诊法，其检查内容与成人相同。小儿腹部听诊有时可闻及肠鸣音亢进，如有血管杂音时应注意杂音的性质、强弱及部位。

9. 脊柱和四肢 注意有无畸形、躯干与四肢的比例和佝偻病体征，如“O”形腿或“X”形腿、手镯、脚镯样变，脊柱侧弯等；观察手、足指（趾）有无杵状指、多指（趾）畸形等。

10. 会阴、肛门和外生殖器 观察有无畸形（如先天性无肛、尿道下裂、两性畸形）、肛裂；女孩有无阴道分泌物、畸形；男孩有无隐睾，包皮过长、过紧，鞘膜积液和腹股沟疝等。

11. 神经系统 根据病种、病情、年龄等选择必要的检查。

(1) 一般检查：观察小儿的神志、精神状态、面部表情、反应灵敏度、动作语言能力、有无异常行为等。

(2) 神经反射：新生儿期特有的反射，如吸吮反射、拥抱反射、握持发射是否存在。有些神经反射有其年龄特点，如新生儿和小婴儿期提睾反射、腹壁反射较弱或不能引出，但跟腱反射亢进，并可出现踝阵挛；2岁以下的小儿巴宾斯基征（Babinski征）可呈阳性，但一侧阳性，另一侧阴性则有临床意义。

(3) 脑膜刺激征：如颈部有无抵抗、Kernig征和Brudzinski征是否阳性，检查方法同成人，由于小儿不配合，要反复检查才能正确判定。正常小婴儿由于在胎内时屈肌占优势，故生后头几个月Kernig征和Brudzinski征也可阳性。因此，在解释检查结果的意义时一定要根据病情、结合年龄特点全面考虑。

（三）体格检查记录方法

体格检查项目虽然在检查时无一定顺序，但结果记录应按上述顺序书写；不仅阳性体征应记录，重要的阴性体征结果也要记录。

第二节 儿科疾病治疗原则

儿童阶段是一个生长发育的连续过程，不同年龄阶段的小儿生理、病理和心理特点各异，在发病原因、疾病过程和转归等方面与成年人有不同之处，因此在疾病的治疗和处理上须充分考虑年龄因素。不同年龄小儿的表达能力不同，更增加了儿科医护人员治疗过程中观察和判断的难度。由于小儿起病急，变化快，容易并发一个甚至多个器官或系统病变，故治疗措施既要适时、全面，又要仔细、突出重点；且在疾病的治疗过程中较成年人更需要爱心、耐心和精湛的医术，任何一个不恰当的处理方法或方式都可能对小儿生理和心理等方面产生较长久甚至终身的不良影响，要求儿科临床工作者必须熟练掌握护理、饮食、用药和心理等各方面的治疗技术，使患儿身心顺利康复。

一、护理原则

在疾病治疗过程中，儿科护理是极为重要的一个环节，许多治疗操作均通过护理工作来实施。良好的护理在促进患儿康复中起着很大的作用。护理工作不仅是护士的工作，儿科医师应关心和熟悉护理工作，医护密切协作，以提高治疗效果。

1. 细致的临床观察 临床所观察到的患儿不典型的或细微的表现，都应考虑其可能存在的病理基础。如婴儿哭闹可以是正常的生理要求，也可能是疾病的表现，细致的观察是鉴别两者的关键。

2. 合理的病室安排 病室要整齐、清洁、安静、舒适，空气新鲜、流通，温度适宜。为提高治疗和护理的质量，可按年龄、病种、病情轻重和护理要求合理安排病房及病区：①按年龄分病区：如新生儿和早产儿病室、年长儿病室、小婴儿病室等；②按病种分病区：将同类患儿集中

笔记

管理，传染病则按病种隔离；③按病情分病房：重危者收住抢救监护病室，恢复期患儿可集中于一室。

3. 规律的病房生活　保证充足的睡眠和休息很重要，观察病情应尽量不影响患儿的睡眠，尽可能集中时间进行治疗和诊断操作，定时进餐。

4. 预防医源性疾病等　①防止交叉感染：医护人员在接触患儿前后均应洗手，病室要定时清扫、消毒；②防止医源性感染：正确、规范地应用导尿、穿刺等各种治疗方法，定时检查消毒设备，防止感染的发生；③防止意外的发生：医护人员检查、处理完毕后要及时拉好床栏，所用物品，如体温表、药杯等用毕即拿走，以免小儿玩耍误伤，喂药、喂奶要将婴儿抱起，避免呛咳、呕吐引起窒息。

二、饮食治疗原则

根据病情选择适当的饮食有助于治疗和康复；不当的饮食可使病情加重，甚至危及生命。母乳喂养儿应继续喂以母乳。

1. 乳品　①稀释乳：供新生儿、早产儿食用；②脱脂奶：半脱脂或全脱脂奶，脂肪含量低，只供腹泻时或消化功能差者短期食用；③酸奶：牛乳加酸或经乳酸杆菌发酵成酸奶，其蛋白凝块小、易消化，供腹泻及消化力弱的患儿食用；④豆奶：适用于乳糖不耐受和牛乳过敏的小儿；⑤无乳糖奶粉（不含乳糖，含蔗糖、葡萄糖聚合体、麦芽糖糊精、玉米糖浆）：长期腹泻、有乳糖不耐受的婴儿应使用无乳糖奶粉；⑥低苯丙氨酸奶粉：用于确诊为苯丙酮尿症的婴儿。

2. 一般膳食　①普通饮食：采用易消化、营养丰富、热能充足的食物；②软食：将食物烹调得细、软、烂，介于普通饮食和半流质饮食之间，如稠粥、烂饭、面条、馒头、肉末、鱼羹等，使之易于消化，适用于消化功能尚未完全恢复或咀嚼能力弱的患儿；③半流质饮食：呈半流体状或羹状，介于软食和流质饮食之间，由牛乳、豆浆、稀粥、烂面、蒸蛋羹等组成，可另加少量饼干、面包，适用于消化功能尚弱，不能咀嚼吞咽大块固体食物的患儿；④流质饮食：全部为液体，如牛乳、豆浆、米汤、蛋花汤、藕粉、果汁、牛肉汤等，不需咀嚼就能吞咽，且易于消化吸收，适用于高热、消化系统疾病、急性感染、胃肠道手术后的患儿，亦用于鼻饲。流质饮食供热能与营养素均低，只能短期应用。

3. 特殊膳食　①少渣饮食：纤维素含量少，对胃肠刺激性小，易消化，适用于胃肠感染、肠炎患儿。②无盐及少盐饮食：无盐饮食每日食物中含盐量在3g以下，烹调膳食不另加食盐；少盐饮食则每天额外供给1g氯化钠，供心力衰竭和肝、肾疾病导致的水肿患儿食用。③贫血饮食：每日增加含铁食物，如动物血、动物肝、各种肉类等。④高蛋白膳食：在一日三餐中添加富含蛋白质的食物，如鸡蛋、鸡、瘦肉、肝或豆制品等，适用于营养不良、消耗性疾病患儿。⑤低脂肪饮食：膳食中不用或禁用油脂、肥肉等，适用于肝病患儿。⑥低蛋白饮食：膳食中减少蛋白质含量，以糖类如马铃薯、甜薯、水果等补充热量，用于尿毒症、肝性脑病和急性肾炎的少尿期患儿。⑦低热能饮食：一日三餐的普通饮食中减少脂肪和糖类的含量，又要保证蛋白质和维生素的需要量，可选用鱼、蛋、豆类、蔬菜和瘦肉等，用于单纯性肥胖症的患儿。⑧代谢病专用饮食：如不含乳糖食物用于半乳糖血症患儿，低苯丙氨酸奶用于苯丙酮尿症患儿，糖尿病饮食等。

4. 检查前饮食　在进行某些实验室检查前对饮食有特别的要求，如：①潜血膳食：连续3天食用不含肉类、动物肝脏、血和绿叶蔬菜等的饮食，用于消化道出血的检查；②胆囊造影膳食：用高蛋白、高脂肪膳食，如油煎荷包蛋等使胆囊排空，以检查胆囊和胆管功能；③干膳食：食用米饭、馒头、鱼、肉等含水分少的食物，以利于尿浓缩功能试验和12小时尿细胞计数等检查

5. 禁食　因消化道出血或术后等原因不能进食的小儿，应注意静脉供给热量，并注意水、电解质平衡。

笔记

三、药物治疗原则

药物是治疗疾病的一个重要手段，而药物的过敏反应、不良反应和毒性作用常对机体产生不良影响。生长发育中的小儿因器官功能发育尚不够成熟、健全，对药物的毒、副作用较成年人更为敏感。小儿疾病多变，选择药物须慎重，更要求剂量恰当，因此必须充分了解小儿药物治疗的特点，掌握药物的性能、作用机制、毒副作用、适应证和禁忌证，以及精确的剂量计算和适当的用药方法。

（一）小儿药物治疗的特点

由于药物在体内的分布受体液的pH、细胞膜的通透性、药物与蛋白质的结合程度、药物在肝脏内的代谢和肾脏排泄等因素的影响，小儿期的药物治疗具有下述特点：

1. 药物在组织内的分布因年龄而异 如巴比妥类、吗啡、四环素在幼儿脑浓度明显高于年长儿。

2. 小儿对药物的反应因年龄而异 吗啡对新生儿呼吸中枢的抑制作用明显高于年长儿，麻黄碱使血压升高的作用在未成熟儿却低得多。

3. 肝脏解毒功能不足 特别是新生儿和早产儿，肝脏酶系统发育不成熟，对某些药物的代谢延长，药物的半衰期延长，增加了药物的血浓度和毒性作用。

4. 肾脏排泄功能不足 新生儿，特别是未成熟儿的肾功能尚不成熟，药物及其分解产物在体内滞留的时间延长，增加了药物的毒、副作用。

5. 先天遗传因素 要考虑家族中有遗传性疾病史的患儿对某些药物的先天性异常反应；对家族中有药物过敏史者要慎用某些药物。

（二）药物选择

选择用药的主要依据是小儿年龄、病种和病情，同时要考虑小儿对药物的特殊反应和药物的远期影响。

1. 抗生素 小儿容易患感染性疾病，故常用抗生素等抗感染药物。儿科工作者既要掌握抗生素的药理作用和用药指征，更要重视其毒、副作用的一面。对个体而言，除抗生素本身的毒、副作用外，过量使用抗生素还容易引起肠道菌群失衡，使体内微生态紊乱，引起真菌或耐药菌感染；对群体和社会来讲，广泛、长时间地滥用广谱抗生素，容易产生微生物对药物的耐受性，进而对人们的健康产生极为有害的影响。临床应用某些抗生素时必须注意其毒、副作用，如肾毒性、对造血功能的抑制作用等。

2. 肾上腺皮质激素 短疗程常用于过敏性疾病、重症感染性疾病等；长疗程则用于治疗肾病综合征、某些血液病、自身免疫性疾病等。哮喘、某些皮肤病则提倡局部用药。在使用中必须重视其副作用：①短期大量使用可掩盖病情，故诊断未明确时一般不用；②较长期使用可抑制骨骼生长，影响水、电解质、蛋白质、脂肪代谢，也可引起血压增高和库欣综合征；③长期使用除以上副作用外，尚可导致肾上腺皮质萎缩，可降低免疫力，使病灶扩散；④水痘患儿禁用糖皮质激素，以防加重病情。

3. 退热药 一般使用对乙酰氨基酚和布洛芬，剂量不宜过大，可反复使用。婴儿不宜使用阿司匹林，以免发生Reye综合征。

4. 镇静止惊药 在患儿高热、烦躁不安、剧咳不止等情况下可考虑给予镇静药。发生惊厥时可用苯巴比妥、水合氯醛、地西泮等镇静止惊药。

5. 镇咳止喘药 婴幼儿一般不用镇咳药，多用祛痰药口服或雾化吸入，使分泌物稀释、易于咳出。哮喘患儿提倡局部吸入β_2受体激动剂类药物，必要时也可用茶碱类，但新生儿、小婴儿慎用。

笔记

6. 止泻药与泻药 对腹泻患儿慎用止泻药，除用口服补液疗法防治脱水和电解质紊乱外，

可适当使用保护肠黏膜的药物，或辅以含双歧杆菌或乳酸杆菌的制剂以调节肠道的微生态环境。小儿便秘一般不用泻药，多采用调整饮食和松软大便的通便法。

7. **乳母用药**　阿托品、苯巴比妥、水杨酸盐等药物可经母乳影响哺乳婴儿，应慎用。

8. **新生儿、早产儿用药**　幼小婴儿的肝、肾等代谢功能均不成熟，不少药物易引起毒、副反应，如磺胺类药、维生素 K_3 可引起高胆红素血症，氯霉素可引起“灰婴综合征”等，故应慎重。

（三）给药方法

根据年龄、疾病及病情选择给药途径、药物剂型和用药次数，以保证药效和尽量减少对患儿的不良影响。在选择给药途径时，应尽量选用患儿和患儿家长可以接受的方式给药。

1. **口服法**　是最常用的给药方法。幼儿用糖浆、水剂、冲剂等较合适，也可将药片捣碎后加糖水吞服，年长儿可用片剂或药丸。小婴儿喂药时最好将小儿抱起或头略抬高，以免呛咳时将药吐出。病情需要时可采用鼻饲给药。

2. **注射法**　注射法比口服法奏效快，但对小儿刺激大，肌内注射次数过多还可造成臀肌挛缩，影响下肢功能，故非病情必需，否则不宜采用。肌内注射部位多选择臀大肌外上方；静脉推注多在抢救时应用；静脉滴注应根据年龄大小、病情严重程度控制滴速。

在抗生素应用时间较长时，提倡使用序贯疗法，以提高疗效和减少抗生素的副作用。

3. **外用药**　以软膏为多，也可用水剂、混悬剂、粉剂等。要注意小儿用手抓摸药物，误入眼、口引起意外。

4. **其他方法**　雾化吸入常用；灌肠法小儿采用不多，可用缓释栓剂；含剂、漱剂很少用于小龄儿，年长儿可采用。

（四）药物剂量计算

小儿用药剂量较成人更须准确。可按以下方法计算：

1. **按体重计算**　是最常用、最基本的计算方法，可算出每日或每次需用量：每日（次）剂量 = 患儿体重（kg）× 每日（次）每千克体重所需药量。须连续应用数日的药，如抗生素、维生素等，都按每日剂量计算，再分 2~3 次服用；临时对症治疗用药，如退热药、催眠药等，常按每次剂量计算。患儿体重应以实际测得值为准。年长儿按体重计算如已超过成人量，则以成人量为上限。

2. **按体表面积计算**　此法较按年龄、体重计算更为准确，因其与基础代谢、肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）等生理活动的关系更为密切。小儿体表面积计算公式为：

如体重 ≤30kg，小儿的体表面积（m^2）= 体重（kg）× 0.035+0.1；

如体重 >30kg，小儿的体表面积（m^2）= [体重（kg）−30] × 0.02+1.05。

3. **按年龄计算**　剂量幅度大、不需十分精确的药物，如营养类药物等可按年龄计算，比较简单易行。

4. **从成人剂量折算**　小儿剂量 = 成人剂量 × 小儿体重（kg）/50，此法仅用于未提供小儿剂量的药物，所得剂量一般都偏小，故不常用。

采用上述任何方法计算的剂量，还必须与患儿具体情况相结合，才能得出比较确切的药物用量，如新生儿或小婴儿肾功能较差，一般药物剂量宜偏小；但对新生儿耐受较强的药物，如苯巴比妥，则可适当增大用量；重症患儿用药剂量宜比轻症患儿大；须通过血脑屏障发挥作用的药物，如治疗化脓性脑膜炎的磺胺类药或青霉素类药物剂量也应相应增大。用药目的不同，剂量也不同，如阿托品用于抢救中毒性休克时的剂量要比常规剂量大几倍到几十倍。

四、心理治疗原则

儿童心理治疗是指根据传统的和现代的心理分析与治疗理论而建立的系统治疗儿童精神问题的方法，可分为个体心理治疗、群体治疗和家庭治疗等；包括儿童心理、情绪和行为问题、精神性疾病和心身性疾病等。

笔记

随着医学模式的转变，对小儿的心理治疗或心理干预不再仅仅是儿童心理学家和儿童精神病学家的工作，而应该贯穿于疾病的诊治过程中。由于心理因素在儿科疾病的治疗、康复中的重要性和普遍性越来越明显，要求儿科工作者在疾病的治疗中重视各种心理因素，学习儿童心理学的基本原理，掌握临床心理治疗和心理护理的基本方法。

儿童的心理、情绪障碍，如焦虑、退缩、抑郁和恐怖等，常常发生在一些亚急性、慢性非感染性疾病的病程中，尤其是在神经系统、内分泌系统、消化系统、循环和泌尿系统等疾病，在门诊及住院治疗的过程中容易发生心理和情绪障碍。心理和情绪障碍既是疾病的后果，又可能是使病情加重或是使治疗效果不佳的原因之一。心身性疾病产生的一些突出症状，如慢性头痛、腹痛、腹泻等常与器质性病变相交织，使已经存在的疾患变得更加顽固和复杂。

常用的心理治疗包括支持疗法、行为疗法、疏泄法等，对初次治疗者要细心了解、观察，不强求儿童改变其行为以适合治疗者的意愿，要尊重儿童有自我改善的潜在能力，以暗示和循循善诱帮助儿童疏泄其内心郁积的压抑，激发其情绪释放，以减轻其心理和精神障碍的程度，促进原发病的康复。

患病使小儿产生心理负担，又进入陌生的医院环境，容易焦虑、紧张甚至恐怖。常见的症状为出现哭闹或沉默寡言、闷闷不乐，有的患儿拒谈、拒绝治疗或整夜不眠。安静、舒适和整洁的环境、亲切的语言、轻柔的动作、和蔼的面孔和周到的服务是改善患儿症状的关键。护理人员应通过细致的观察使心理护理个体化，获得患儿的信任和配合，促进疾病的痊愈和身心的康复。

五、伦理学原则

患者应当享有治疗权、知情权、不受伤害权、自主权和隐私权，保护和实现这些权利是医学道德和伦理学的基本要求。近十余年来，伦理问题受到高度重视。儿科医务人员必须考虑儿科工作的特点和患儿及其家属的心理、社会需要，在医疗过程中注意与成人治疗的区别，需要加强伦理学的视角，在工作中不断地学会站在患者的角度多为患者着想并且配合护理工作者开展医疗工作，以规范化的医疗服务于临床，以人性化的服务让患者满意、放心，本着为患儿终身负责的精神，做好每项医疗护理工作。

1. **自主原则与知情同意**　现代儿科学比较强调儿童在医疗选择上的自主权，伦理学认为，一个行为个体是否应该具有医疗选择的自主权，并不取决于行为个体的年龄，而取决于行为个体是否具有行为能力。儿童有愿望、有能力体现个人自主权，而医师有责任在诊疗、预防及科研等各个领域对儿童自主权予以尊重。

2. **体检的伦理学问题**　青春期是人生的重要转折期，处于青春发育期的青少年虽然还没有成年，但已经具备行为能力；躯体、心理都是一个逐渐成熟的过程，这需要医务工作者不要忽视从医学伦理学的角度去思考，从而使青春期儿童的诊疗更具人性化。对于青春期儿童，应注意尊重保密和保护个人隐私；尊重儿童自主权，这对敏感的青春期儿童尤为重要。

在毫无遮挡的情况下对患儿暴露体检是忽视儿童隐私权的表现。在体检中，应注意避免暴露与检查无关的部位，并使患儿乐于配合；在检查异性、畸形患者时，医师要注意态度庄重。

第三节　儿童液体平衡的特点和液体疗法

一、小儿液体平衡的特点

体液是人体的重要组成部分，保持其生理平衡是维持生命的重要条件。体液中水、电解质、酸碱度、渗透压等的动态平衡依赖于神经、内分泌、呼吸，特别是肾脏等系统的正常调节功能。小儿的水、电解质、酸碱及食物成分按单位体重的进出量大，尤其是婴儿在生后数月内肾功能不

笔记

如成人健全，常不能抵御及纠正水或酸碱平衡紊乱，其调节功能极易受疾病和外界环境的影响而失调。由于这些生理特点，水、电解质和酸碱平衡紊乱在儿科临床中极为常见。

（一）体液的总量与分布

体液分布于血浆、组织间隙及细胞内，前两者合称为细胞外液。年龄越小，体液总量相对越多，这主要是间质液的比例较高，而血浆和细胞内液量的比例则与成人相近。在妊娠早期，胎儿单位体重水的比例相当大，随着妊娠的进程，胎儿体内实质部分逐渐增加，水的比例进行性下降。在胎儿期，25 周时体液占体重的 85%，其中细胞外液占 60%；28 周时占体重的 80%；在足月儿，体液总量占体重的 72%~78%。在新生儿早期，常有体液的迅速丢失，可达体重的 5% 或更多，即所谓的生理性体重下降，此时婴儿逐渐适应宫外环境。经此调节后，体液约占体重的 65%，在 8 岁时达成人水平（60%）。体液占体重的比例在婴儿及儿童时期相对保持恒定，这意味着此时体内脂肪及实质成分的增加与体液总量的增加是呈比例的。在青春期，开始出现因性别不同所致的体内成分不同。正常性成熟男性肌肉总量较多而脂肪较少，而女性则有较多的脂肪、较少的肌肉组织。由于体内脂肪在男女性别间的差异，体液总量在男性占体重的 60%，而在女性为 55%。不同年龄的体液分布见表 4-3。

表 4-3 不同年龄的体液分布（占体重的 %）

年龄	细胞外液			细胞内液
	总量	血浆	间质液	
足月新生儿	78	6	37	35
1 岁	70	5	25	40
2~14 岁	65	5	20	40
成人	55~60	5	10~15	40~45

（二）体液的电解质组成

细胞内液和细胞外液的电解质组成有显著的差别。细胞外液的电解质成分能通过血浆精确地测定。正常血浆阳离子主要为 Na^+、K^+、Ca^{2+} 和 Mg^{2+}，其中 Na^+ 含量占该区阳离子总量的 90% 以上，对维持细胞外液的渗透压起主导作用。血浆主要阴离子为 Cl^-、HCO_3^- 和蛋白，这 3 种阴离子的总电荷与总阴离子电位差称为未确定阴离子（undetermined anion，UA），主要由无机硫和无机磷、有机酸，如乳酸、酮体等组成。组织间液的电解质组成除 Ca^{2+} 含量较血浆低一半外，其余电解质组成与血浆相同。细胞内液的电解质测定较为困难，且不同的组织间有很大的差异。细胞内液阳离子以 K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+} 和 Na^+ 为主，其中 K^+ 占 78%。阴离子以蛋白质、HCO_3^-、HPO_4^{2-} 和 Cl^- 等离子为主。

（三）小儿水的代谢特点

健康小儿尽管每天的水和电解质摄入量有很大的波动，但体内液体和电解质的含量保持着相对的稳定，即水的摄入量大致等于排泄量。

1. 水的生理需要量 水的需要量与新陈代谢、摄入热量、食物性质、经肾排出溶质量、不显性失水、活动量及环境温度有关。儿童水的需要量大，交换率快，其主要原因为小儿生长发育快；活动量大、机体新陈代谢旺盛；摄入热量、蛋白质和经肾排出的溶质量均较高；体表面积相对大、呼吸频率快，使不显性失水较成人多。细胞组织增长时需积蓄水分，也可增加水的摄入，但以每天计算，其量是很少的。按体重计算，年龄越小，每日需水量越多。不同年龄小儿每日所需水量见表 4-4。早期新生儿每日需液量见新生儿章节。

2. 水的排出 机体主要通过肾（尿）途径排出水分，其次为经皮肤和肺的不显性失水和消化道（粪）排水，另有极少量的水贮存于体内，供新生组织增长。正常情况下，水通过皮肤和肺的蒸发，即不显性失水，主要用于调节体温。汗液属显性失水，也是调节体温的重要机制，与环境

笔记

表 4-4 小儿每日水的需要量

年龄	需水量(ml/kg)	年龄	需水量(ml/kg)
<1 岁	120~160	4~9 岁	70~110
1~3 岁	100~140	10~14 岁	50~90

温度及机体的散热机制有关。不显性失水常不引起注意,但在较小的早产儿其量是相当可观的。每天人体产生热量的 1/4 左右是通过皮肤和肺蒸发水分而丧失的,且往往是失去纯水,不含电解质。小婴儿,尤其是新生儿和早产儿,要特别重视不显性失水量,新生儿成熟度越低、体表面积越大、呼吸频率越快、体温及环境温度越高、环境的水蒸气压越小以及活动量越大,不显性失水量就越多。不显性失水量不受体内水分多少的影响,即使长期不进水,机体也会动用组织氧化产生的和组织中本身含有的水分来抵偿,故在供给水分时应将其考虑在常规补液的总量内。小儿不同年龄的不显性失水量见表 4-5。

表 4-5 不同年龄的不显性失水量

不同年龄或体重	不显性失水量[ml/(kg·d)]	不同年龄或体重	不显性失水量[ml/(kg·d)]
早产儿或足月新生儿		>1500g	26
750~1000g	82	婴儿	19~24
1001~1250g	56	幼儿	14~17
1251~1500g	46	儿童	12~14

小儿排泄水的速度较成人快,年龄越小,出入量相对越多。婴儿每日水的交换量为细胞外液量的 1/2,而成人仅为 1/7,故婴儿体内水的交换率比成人快 3~4 倍。因婴儿对缺水的耐受力差,在病理情况下,如进水不足同时又有水分继续丢失时,由于肾脏的浓缩功能有限,将比成人更易脱水。

3. 水平衡的调节 肾脏是唯一能通过其调节来控制细胞外液容量与成分的重要器官。蛋白质的代谢产物尿素、盐类(主要为钠盐)是肾脏主要的溶质负荷,必须有足够的尿量使其排出。肾脏水的排出与抗利尿激素(ADH)分泌及肾小管上皮细胞对 ADH 的反应性有密切关系。正常引起 ADH 分泌的血浆渗透压阈值为 280mOsm/L,血浆渗透压变化 1%~2% 即可影响 ADH 分泌。当液体丢失达总量的 8% 或以上时,ADH 分泌即显著增加,严重脱水使 ADH 增加呈指数变化。

小儿的体液调节功能相对不成熟。正常情况下,水分排出的多少主要靠肾脏的浓缩和稀释功能调节。肾功能正常时,水分摄入多,尿量就多;水分入量少或有额外的体液丢失(如大量出汗、呕吐、腹泻)而液体补充不足时,机体即通过调节肾功能以提高尿比重、减少尿量的方式来排泄体内的代谢废物,最终使水的丢失减少。小儿年龄越小,肾脏的浓缩和稀释功能越不成熟。新生儿和幼婴由于肾小管重吸收功能发育尚不够完善,其最大的浓缩能力只能使尿液渗透压浓缩到约 700mOsm/L(比重 1.020),即在排出 1mmol 溶质时需带出 1.0~2.0ml 水;而成人的浓缩能力可使渗透压达到 1400mOsm/L(比重 1.035),只需 0.7ml 水即可排出 1mmol 溶质,因此小儿在排泄同等量溶质时所需水量较成人为多,尿量相对较多。当入水量不足或失水量增加时,易超过肾脏浓缩能力的限度,发生代谢产物滞留和高渗性脱水。另一方面,正常成人可使尿液稀释到 50~100mOsm /L(比重 1.003),而新生儿出生 1 周后肾脏稀释能力虽可达成人水平,但由于肾小球滤过率低,水的排泄速度较慢,若摄入水量过多又易致水肿和低钠血症。年龄越小,肾脏排钠、排酸、产氨能力也越差,因而也容易发生高钠血症和酸中毒。

二、水与电解质平衡失调

(一)脱水

笔记

是指水分摄入不足或丢失过多所引起的体液总量尤其是细胞外液量的减少。脱水时除丧

失水分外，尚有钠、钾和其他电解质的丢失。体液和电解质的丢失的严重程度取决于丢失的速度及幅度，而丢失体液和电解质的种类反映了水和电解质（主要是钠）的相对丢失率。

1. 脱水的程度　脱水的程度常以丢失液体量占体重的百分比来表示，体重的下降常是体液和电解质的丢失而非身体实质部分的减少。因患者常有液体丢失的病史及脱水体征，在临床如患者无近期的体重记录，体重下降的百分比常可通过体检及询问病史估计。一般根据前囟、眼窝的凹陷与否、皮肤弹性、循环情况和尿量等临床表现综合分析判断（表 4-6）。常将脱水程度分为三度：

表 4-6　脱水的症状和体征

	轻度（体重的 5%）	中度（体重的 10%）	重度（体重的 15%）
心率增快	无	有	有
脉搏	可触及	可触及（减弱）	明显减弱
血压	正常	直立性低血压	低血压
皮肤灌注	正常	正常	减少，出现花纹
皮肤弹性	正常	轻度降低	降低
前囟	正常	轻度凹陷	凹陷
黏膜	湿润	干燥	非常干燥
眼泪	有	有或无	无
呼吸	正常	深，也可快	深和快
尿量	正常	少尿	无尿或严重少尿

（1）轻度脱水：表示有 3%~5% 的体重减少或相当于 30~50ml/kg 的体液减少；

（2）中度脱水：表示有 5%~10% 的体重减少或相当于 50~100ml/kg 的体液减少；

（3）重度脱水：表示有 10% 以上的体重减少或相当于 100~120ml/kg 的体液减少。

中度与重度脱水的临床体征常有重叠，有时使估计单位体重液体丢失难以精确计算。

2. 脱水的性质　脱水的性质常常反映了水和电解质的相对丢失量，临床常根据血清钠及血浆渗透压水平对其进行评估。血清电解质与血浆渗透压常相互关联，因为渗透压很大程度上取决于血清阳离子，即钠离子。低渗性脱水时血清钠低于 130mmol/L；等渗性脱水时血清钠在 130~150mmol/L；高渗性脱水时血清钠大于 150mmol/L。但在某些情况下，如发生在糖尿病患者存在酮症酸中毒时，因血糖过高或在患者应用甘露醇后，血浆渗透压异常增高，此时的高渗性脱水也可发生在血清钠水平低于 150mmol/L 的情况下。临床上以等渗性脱水最为常见，其次为低渗性脱水，高渗性脱水少见。

脱水的不同性质与病理生理、治疗及预后均有密切的关系。详细的病史常能提供估计失水性质与程度的信息，故应详细询问患者的摄入量与排出量、体重变化、排尿次数及频率、一般状况及儿童的性情改变。当患儿有腹泻数天，摄入水量正常而摄入钠盐极少时，常表现为低渗性脱水；当高热数天而摄入水很少时，将配方奶不正确地配成高渗或使用高渗性液体时，可出现高钠血症；当使用利尿剂、有肾脏失盐因素存在而摄入又不足时，可出现低钠血症。但是，当患儿有原发性或继发性肾源性尿崩症而水的摄入受限时，也可能发生高渗性脱水。一般腹泻的大便呈低渗，随着低渗液体的部分口服补充，使最终的脱水呈等渗性。

3. 临床表现　在等渗性脱水，细胞内外无渗透压梯度，细胞内容量保持原状，临床表现视脱水的轻重而异，临床表现在很大程度上取决于细胞外液的丢失量。应注意在严重营养不良儿往往对脱水程度估计过重。眼窝凹陷常被家长发现，其恢复往往是补液后最早改善的体征之一。

在低渗性脱水，水从细胞外进入细胞内，使循环容量在体外丢失的情况下，因水向细胞内转移更进一步减少，严重者可发生血压下降，进展至休克。由于血压下降，内脏血管发生反射性收

笔记

缩，肾血流量减少，肾小球滤过率减低，尿量减少，出现氮质血症。肾小球滤过率降低的另一后果是进入肾小管内的钠离子减少，因而钠离子几乎全部被重吸收，加之血浆容量缩减引起醛固酮分泌增加，钠离子的重吸收更为完全，故尿中钠离子、氯离子极度减少，尿比重降低。若继续补充非电解质溶液，则可产生水中毒、脑水肿等严重后果。由于低渗性脱水时细胞外液的减少程度相对较其他两种脱水明显，故临床表现多较严重。初期可无口渴的症状，除一般脱水现象，如皮肤弹性降低、眼窝和前囟凹陷外，多有四肢厥冷、皮肤花斑、血压下降、尿量减少等休克症状。由于循环血量减少和组织缺氧，严重低钠者可发生脑细胞水肿，因此多有嗜睡等神经系统症状，甚至发生惊厥和昏迷。当伴有酸中毒时常有深大呼吸；伴低血钾时可出现无力、腹胀、肠梗阻或心律失常；当伴有低血钙、低血镁时可出现肌肉抽搐、惊厥和心电图异常等。

在高渗性脱水，水从细胞内转移至细胞外，使细胞内外的渗透压达到平衡，其结果是细胞内容量降低。而此时因细胞外液得到了细胞内液体的补充，使临床脱水体征并不明显，皮肤常温暖、有揉面感；神经系统可表现为嗜睡，但肌张力较高，反射活跃。由于细胞外液钠浓度过高，渗透压增高，使体内抗利尿激素分泌增多，肾脏重吸收较多的水分，结果使尿量减少。细胞外液渗透压增高后，水由细胞内渗出以调节细胞内外的渗透压，结果使细胞内液减少。因细胞外液减少并不严重，故循环衰竭和肾小球滤过率减少都较其他两种脱水轻。由于细胞内缺水，患儿常有剧烈口渴、高热、烦躁不安、肌张力增高等表现，甚至发生惊厥。由于脱水后肾脏负担明显增加，既要尽量重吸收水分，同时又要将体内废物排出体外，如果脱水继续加重，最终将出现氮质血症。

（二）钾代谢异常

人体内钾主要存在于细胞内，细胞内钾浓度约为 150mmol/L 细胞液。正常血清钾维持在 3.5~5.0mmol/L，它在调节细胞的各种功能中起重要作用。

1. 低钾血症　当血清钾浓度低于 3.5mmol/L 时称为低钾血症。

(1) 病因：低钾血症在临床较为多见，其发生的主要原因有：①钾的摄入量不足。②由消化道丢失过多；如呕吐、腹泻、各种引流或频繁灌肠而又未及时补充钾。③肾脏排出过多：如酸中毒等所致的钾从细胞内释出，随即大量地由肾脏排出。临床常遇到重症脱水、酸中毒患儿血清钾在正常范围，缺钾的症状也不明显，当输入不含钾的溶液后，由于血浆被稀释，钾随尿量的增加而排出；酸中毒纠正后钾则向细胞内转移；糖原合成时可消耗钾。由于上述原因，使血清钾下降，并出现低钾症状。此外肾上腺皮质激素分泌过多，如库欣综合征、原发性醛固酮增多症、糖尿病酮症酸中毒、甲状腺功能亢进、低镁、大量利尿、碳酸酐酶抑制剂的应用和原发性肾脏失钾性疾病如肾小管性酸中毒等也可引起低钾。④钾在体内分布异常：如在家族性周期性瘫痪，患者由于钾由细胞外液迅速地移入细胞内而产生低钾血症。⑤各种原因的碱中毒。

(2) 临床表现：低钾血症的临床表现不仅决定于血钾的浓度，而更重要的是缺钾发生的速度。当血清钾下降 1mmol/L 时，体内总钾减少已达 10%~30%，此时大多数患儿能耐受。起病缓慢者，体内缺钾虽达到严重的程度，而临床症状不一定很重。一般当血清钾低于 3mmol/L 时即可出现症状，包括：①神经肌肉：神经肌肉兴奋性降低，表现为骨骼肌、平滑肌及心肌功能的改变，如肌肉软弱无力，重者出现呼吸肌麻痹或麻痹性肠梗阻、胃扩张；膝反射、腹壁反射减弱或消失。②心血管：出现心律失常、心肌收缩力降低、血压降低，甚至发生心力衰竭；心电图表现为 T 波低宽，出现 U 波、QT 间期延长，T 波倒置以及 ST 段下降等。③肾损害：低钾使肾脏浓缩功能下降，出现多尿，重者有碱中毒症状；长期低钾可致肾单位硬化、间质纤维化，在病理上与慢性肾盂肾炎很难区分。此外，慢性低钾可使生长激素分泌减少。

(3) 低钾血症的治疗：低钾的治疗主要为补钾。一般每天可给钾 3mmol/kg，严重低钾者可给 4~6mmol/kg。补钾常以静脉输入，但如患者情况允许，口服缓慢补钾更安全。应积极治疗原发病，控制钾的进一步丢失。静脉补钾时应精确计算补充的速度与浓度，因细胞对钾的恢复速率有一

笔记

定的限制，即使在严重低钾患者快速补钾也有潜在危险，包括引起致死性心律失常。肾功能障碍无尿时影响钾的排出，此时应见尿才能补钾。在补钾时应多次监测血清钾水平，有条件者给予心电监护。一般补钾的输注速度应小于每小时0.3mmol/kg，浓度小于40mmol/L（0.3%）。当低钾伴有碱中毒时，常伴有低氯，故采用氯化钾液补充可能是最佳策略。

2. **高钾血症**　血清钾浓度≥5.5mmol/L时称为高钾血症。

（1）病因：高钾血症常见病因有：①肾衰竭、肾小管性酸中毒、肾上腺皮质功能低下等使排钾减少；②休克、重度溶血以及严重挤压伤等使钾分布异常；③由于输入含钾溶液速度过快或浓度过高等。

（2）临床表现：高钾血症的主要表现为：①心电图异常与心律失常：高钾血症时心率减慢而不规则，可出现室性期前收缩和心室颤动，甚至心搏停止。心电图可出现高耸的T波、P波消失或QRS波群增宽、心室颤动及心脏停搏等。心电图的异常与否对决定是否需要治疗有很大帮助。②神经、肌肉症状：高钾血症时患儿精神萎靡、嗜睡、手足感觉异常、腱反射减弱或消失，严重者出现弛缓性瘫痪、尿潴留，甚至呼吸麻痹。

（3）高钾血症的治疗（图4-1）：高血钾时，所有的含钾补液及口服补钾必须终止，其他隐性的钾来源，如抗生素、肠道外营养等也应注意。当血钾>6~6.5mmol/L时，必须监测心电图以评估心律失常情况。高血钾治疗有两个基本目标：①防止致死性心律失常；②去除体内过多的钾。为了减少心律失常而采取的降低血钾的措施往往是快速有效的，但是并不能去除体内过多的钾。快速降低高钾引起的心律失常风险的措施包括：通过快速静脉应用5%碳酸氢钠3~5ml/kg，或葡萄糖加胰岛素（0.5~1g葡萄糖/kg，每3~4g葡萄糖加1单位胰岛素），促进钾进入细胞内，使血清钾降低；β_2肾上腺素受体激动剂，如沙丁胺醇（salbutamol）5μg/kg，经15分钟静脉应用或以2.5~5mg雾化吸入常能有效降低血钾，并能持续2~4小时；以10%葡萄糖酸钙0.5ml/kg在数分钟内缓慢静脉应用，使心肌细胞膜稳定，可对抗高钾的心脏毒性作用，但同时必须监测心电图。

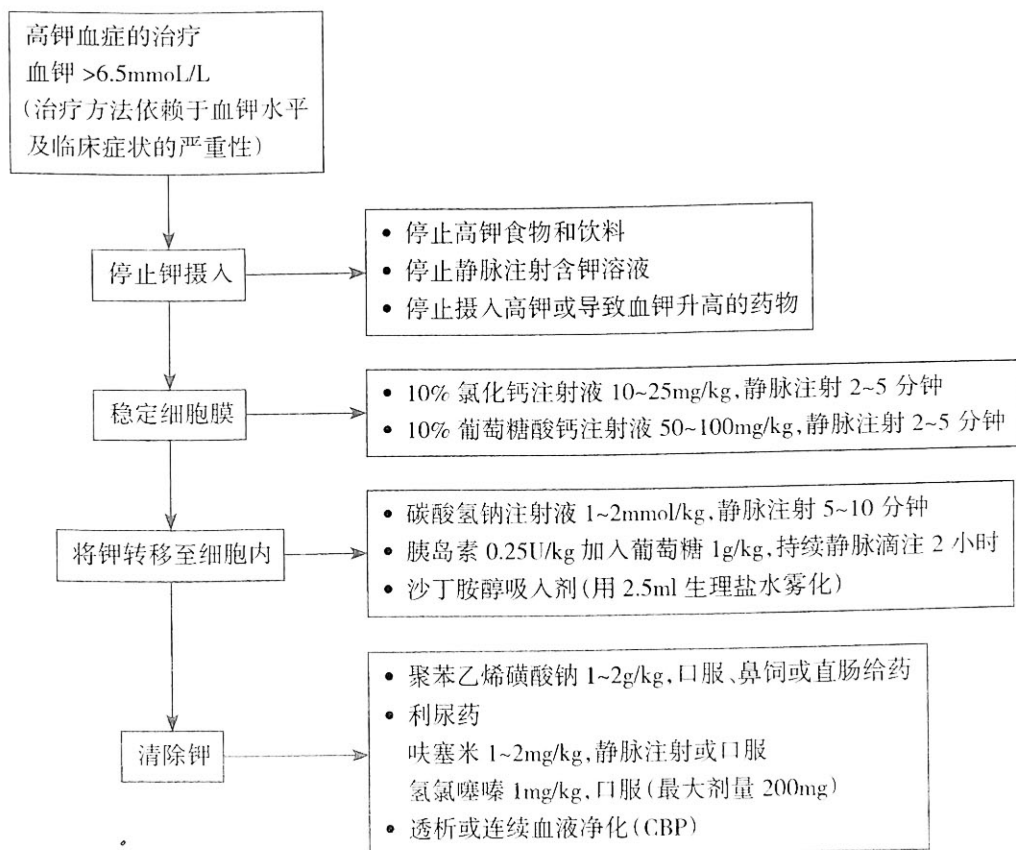


图4-1　高钾血症的治疗

笔记

上述方法都只是短暂的措施,体内总钾并未显著减少。将过多的钾从体内清除的措施包括:采用离子交换树脂(如聚磺苯乙烯)、血液或腹膜透析,或连续血液净化(CBP)等,这些措施效果常较明显。此外,对于假性醛固酮增多症,应用氢氯噻嗪常有效。

(三) 酸碱平衡紊乱

正常儿童血 pH 与成人一样,均为 7.4,但其范围稍宽,即 7.35~7.45。人体调节 pH 在较稳定的水平取决于两个机制:①理化或缓冲机制:作为保护过多的酸或碱丢失;②生理机制:主要为肾脏和肺直接作用于缓冲机制,使其非常有效地发挥作用。血液及其他体液的缓冲系统主要包括两个方面,即碳酸、碳酸氢盐系统和非碳酸氢盐系统。在血液非碳酸氢盐系统主要为血红蛋白、有机磷及无机磷,血浆蛋白占较少部分。在间质液几乎无非碳酸氢盐系统。在细胞内液,碳酸、碳酸氢盐及非碳酸氢盐系统均起作用,后者主要由有机磷蛋白及其他成分组成。

酸碱平衡是指正常体液保持一定的[H^+]浓度。机体在代谢过程中不断产生酸性和碱性物质,必须通过体内缓冲系统以及肺、肾的调节作用使体液 pH 维持在 7.40(7.35~7.45),以保证机体的正常代谢和生理功能。细胞外液的 pH 主要取决于血液中最重要的一对缓冲物质,即 HCO_3^- 和 H_2CO_3 两者含量的比值。正常 HCO_3^- 和 H_2CO_3 比值保持在 20/1。当某种因素促使两者比值发生改变或体内代偿功能不全时,体液 pH 即发生改变,超出 7.35~7.45 的正常范围,出现酸碱平衡紊乱。肺通过排出或保留 CO_2 来调节血液中碳酸的浓度,肾负责排酸保钠。肺的调节作用较肾快,但两者的功能均有一定的限度。肺呼吸功能障碍,使 CO_2 排出过少或过多,使血浆中 H_2CO_3 的量增加或减少所致的酸碱平衡紊乱,称为呼吸性酸中毒或碱中毒。若因代谢紊乱使血浆中 H_2CO_3 的量增加或减少而引起的酸碱平衡紊乱,则称为代谢性酸中毒或碱中毒。出现酸碱平衡紊乱后,机体可通过肺、肾调节使 HCO_3^-/H_2CO_3 的比值维持在 20/1,即 pH 维持在正常范围内,称为代偿性代谢性(或呼吸性)酸中毒(或碱中毒);如果 HCO_3^-/H_2CO_3 的比值不能维持在 20/1,即 pH 低于或高于正常范围,则称为失代偿性代谢性(或呼吸性)酸中毒(或碱中毒)。常见的酸碱失衡为单纯性(呼吸性酸中毒、呼吸性碱中毒、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒);有时亦出现混合性。

1. 代谢性酸中毒 所有代谢性酸中毒都有下列两种可能之一:①细胞外液酸的产生过多;②细胞外液碳酸氢盐丢失。前者常见有酮症酸中毒,肾衰时磷酸、硫酸及组织低氧时产生的乳酸增多。后者是由于碳酸氢盐从肾脏或小肠液丢失,常发生于腹泻、小肠瘘管的引流等。腹泻大便常呈酸性,这是由于小肠液在肠道经细菌发酵作用,产生有机酸,后者与碱性肠液中和,使最终大便仍以酸性为主。在霍乱患者,由于短期内大量肠液产生,大便呈碱性。代谢性酸中毒时主要的缓冲成分是碳酸氢盐,也可通过呼吸代偿使 $PaCO_2$ 降低,但通过呼吸代偿很少能使血液 pH 完全达到正常。呼吸代偿只是改善 pH 的下降(部分代偿),完全代偿取决于肾脏酸化尿液,使血碳酸氢盐水平达到正常,再通过呼吸的重新调节,最终才能使血酸碱平衡达到正常。

代谢性酸中毒的治疗:①积极治疗缺氧、组织低灌注、腹泻等原发疾病;②采用碳酸氢钠或乳酸钠等碱性药物增加碱储备,中和[H^+]。

一般主张当血气分析的 pH<7.30 时用碱性药物。所需补充的碱性溶液 mmol 数 = 剩余碱(BE)负值 ×0.3× 体重(kg),因 5% 碳酸氢钠 1ml=0.6mmol,故所需 5% 碳酸氢钠量(ml)=(-BE)×0.5× 体重(kg)。一般将碳酸氢钠稀释成 1.4% 的溶液输入;先给予计算量的 1/2,复查血气后调整剂量。纠正酸中毒后钾离子进入细胞内,使血清钾降低,游离钙也减少,故应注意补钾、补钙。

2. 阴离子间隙 在诊断单纯性或混合性酸中毒时,阴离子间隙常有很大的帮助。阴离子间隙是主要测得阳离子与阴离子的差值。测得的阳离子为钠离子和钾离子,可测得的阴离子为氯离子和碳酸氢根。因钾离子浓度相对较低,在计算阴离子间隙时常忽略不计。

阴离子间隙 $=Na^+-(Cl^-+HCO_3^-)$,正常值为 12mmol/L(范围:8~16mmol/L)

由于阴离子蛋白、硫酸根和其他常规不测定的阴离子的存在,正常阴离子间隙为

笔记

(12±4)mmol/L。AG的增加几乎总是由于代谢性酸中毒所致。但是，不是所有的代谢性酸中毒均有AG增高。AG增高见于代谢性酸中毒伴有常规不测定的阴离子，如乳酸、酮体等增加。代谢性酸中毒不伴有常规不测定的阴离子增高时AG不增高，称为高氯性代谢性酸中毒。在高氯性代谢性酸中毒，碳酸氢根的降低被氯离子所替代，而后者可通过血清电解质的测量获得。计算阴离子间隙可发现常规不测定的阴离子或阳离子的异常增高。

当代谢性酸中毒由肾小管酸中毒或大便碳酸氢盐丢失引起时，阴离子间隙可以正常。当血浆碳酸氢根水平降低时，氯离子作为伴随钠离子在肾小管重吸收的主要阴离子，其吸收率增加、血浆氯离子增高，使总阴离子保持不变。

肾衰竭时血磷、血硫等有机阴离子的增加；糖尿病患者的酮症酸中毒、乳酸性酸中毒、高血糖非酮症性昏迷、未定名的有机酸血症、氨代谢障碍等均可使阴离子间隙增加。阴离子间隙增加也见于大量青霉素应用后、水杨酸中毒等。

阴离子间隙降低在临床上较少见。可见于肾病综合征，此时血清白蛋白降低，而白蛋白在pH 7.4时属阴离子。阴离子间隙增加及正常阴离子间隙代谢性酸中毒的原因见表4-7。

表4-7　阴离子间隙增加及正常阴离子间隙代谢性酸中毒的原因

阴离子间隙增加(AG>16mmol/L)	正常阴离子间隙(AG=8~16mmol/L)
慢性肾功能不全	近端、远端肾小管性酸中毒、伴有高钾血症的肾小管性酸中毒
糖尿病酮症酸中毒	腹泻
静脉高营养	碱的摄入
遗传性氨基酸尿症	
乳酸性酸中毒	
中毒：水杨酸等	
饥饿	

3. 代谢性碱中毒　代谢性碱中毒的原发因素是细胞外液强碱或碳酸氢盐的增加。主要原因有：①过度的氢离子丢失，如呕吐或胃液引流导致的氢离子和氯离子的丢失，最常见为先天性肥厚性幽门狭窄；②摄入或输入过多的碳酸氢盐；③由于血钾降低，肾脏碳酸氢盐的重吸收增加，原发性醛固酮增多症、库欣综合征等；④呼吸性酸中毒时，肾脏代偿性分泌氢，增加碳酸氢根重吸收，使酸中毒得到代偿，当应用机械通气后，血$PaCO_2$能迅速恢复正常，而血浆HCO_3^-含量仍高，导致代谢性碱中毒；⑤细胞外液减少及近端肾小管HCO_3^-的重吸收增加。

代谢性碱中毒时为减少血pH的变化，会出现一定程度的呼吸抑制，以$PaCO_2$略升高作为代偿，但这种代偿很有限，因为呼吸抑制时可出现低氧症状，后者又能刺激呼吸。通过肾脏排出HCO_3^-使血pH降低，此时常见有碱性尿(pH可达8.5~9.0)；当临床上同时存在低血钾和低血容量时，除非给予纠正，否则碱中毒常较难治疗。

代谢性碱中毒无特征性临床表现。轻度代谢性碱中毒可无明显症状，重症者表现为呼吸抑制、精神软。当因碱中毒致游离钙降低时，可引起抽搐；有低血钾时，可出现相应的临床症状。血气分析见血浆pH增高，$PaCO_2$和HCO_3^-增高，常见低氯和低钾。典型的病例尿呈碱性，但在严重低钾时尿液pH也可很低。

代谢性碱中毒的治疗包括：①去除病因；②停用碱性药物，纠正水、电解质平衡失调；③静脉滴注生理盐水；④重症者给予氯化铵静脉滴注；⑤碱中毒时，如同时存在低钠、低钾和低氯血症，常阻碍其纠正，故必须在纠正碱中毒时同时纠正这些离子的紊乱。

4. 呼吸性酸中毒　是原发于呼吸系统紊乱，引起肺泡PCO_2增加所致。临床上许多情况可导致血二氧化碳分压增加，包括呼吸系统本身的疾病，如肺炎、肺气肿、呼吸道阻塞(如异物、黏稠分泌物、羊水堵塞、喉头痉挛水肿)、支气管哮喘、肺水肿、肺不张、肺萎陷、呼吸窘迫综合征等；胸部疾病所致呼吸受限，如气胸、胸腔积液、创伤和手术等；神经-肌肉疾病，如重症肌无力、急性

笔记

感染性多发性神经根炎、脊髓灰质炎等;中枢神经系统疾病,如头颅损伤、麻醉药中毒以及人工呼吸机使用不当、吸入 CO_2 过多等。呼吸性酸中毒时通过肾脏代偿使血碳酸氢盐增加,同时伴有肾脏因酸化尿液、氯分泌增加(Cl^- 与 NH_3^- 交换)而致的血氯降低。在血 $PaCO_2$<60mmHg 时,常可通过代偿使 pH 维持正常。呼吸性酸中毒时常伴有低氧血症及呼吸困难。高碳酸血症可引起血管扩张,颅内血流增加,致头痛及颅内压增高,严重高碳酸血症可出现中枢抑制,血 pH 降低。

呼吸性酸中毒治疗主要应针对原发病,必要时应用人工辅助通气。

5. 呼吸性碱中毒 呼吸性碱中毒是由于肺泡通气过度增加致血二氧化碳分压降低。其原发病因可为心理因素所致的呼吸过度、机械通气时每分通气量太大,也可见于水杨酸中毒所致的呼吸中枢过度刺激、对 CO_2 的敏感性太高所致的呼吸增加。低氧、贫血、CO 中毒时呼吸加快,也可使 $PaCO_2$ 降低出现碱中毒。

呼吸性碱中毒临床主要出现原发疾病所致的相应症状及体征。急性低碳酸血症可使神经肌肉兴奋性增加和因低钙所致的肢体感觉异常。血气分析见 pH 增加、$PaCO_2$ 降低、血 HCO_3^- 浓度降低、尿液常呈碱性。

呼吸性碱中毒的治疗主要针对原发病。

6. 混合性酸碱平衡紊乱 当有两种或两种以上的酸碱紊乱分别同时作用于呼吸或代谢系统称为混合性酸碱平衡紊乱。当代偿能力在预计范围之外时,就应考虑存在混合性酸碱平衡紊乱。例如糖尿病酮症酸中毒患者同时存在肺气肿,呼吸窘迫综合征(RDS)患者有呼吸性酸中毒与代谢性酸中毒同时存在时。呼吸系统本身的疾病阻碍了通过降低 $PaCO_2$ 的代偿机制,结果使 pH 下降显著。当慢性呼吸性酸中毒伴有充血性心力衰竭时,如过度使用利尿剂可出现代谢性碱中毒,此时血浆 HCO_3^- 水平和 pH 将高于单纯的慢性呼吸性酸中毒。肝衰竭时可出现代谢性酸中毒与呼吸性碱中毒,此时 pH 可能变化不大,但血浆 HCO_3^- 和 $PaCO_2$ 显著降低。

混合性酸碱平衡紊乱的治疗包括:①积极治疗原发病,保持呼吸道通畅,必要时给予人工辅助通气,使 pH 正常。②对高阴离子间隙(AG)性代谢性酸中毒,以纠正缺氧、控制感染和改善循环为主;经机械通气改善肺氧合功能后,代谢性酸中毒亦可减轻或纠正,仅少数患者需补碱性药物;碱性药物应在保证通气的前提下使用。pH 明显低下时应立即用碱性药物。

7. 临床酸碱平衡状态的评估 临床上酸碱平衡状态常通过血 pH、$PaCO_2$ 及 HCO_3^- 三项指标来评估。pH 与 $PaCO_2$ 可直接测定,HCO_3^- 虽能直接测定,但常常用血清总二氧化碳含量,通过算图估计。应该指出的是,一般血气分析仪只含测定 pH、$PaCO_2$ 和 PaO_2 三项指标的电极,HCO_3^- 是按 Henderson-Hasselbalch 方程计算的。$PaCO_2$、HCO_3^- 的变化与 pH 的关系可从表 4-8 分析、判断。

表 4-8 酸碱紊乱的分析方法

动脉血气测定			
酸中毒(pH<7.40)		碱中毒(pH>7.40)	
↓[HCO_3^-]	↑ $PaCO_2$	↑[HCO_3^-]	↓ $PaCO_2$
代谢性酸中毒	呼吸性酸中毒	代谢性碱中毒	呼吸性碱中毒
↓ $PaCO_2$ 代偿	↑[HCO_3^-]代偿	↑ $PaCO_2$ 代偿	↓[HCO_3^-]代偿
呼吸代偿	肾脏代偿	呼吸代偿	肾脏代偿
临床举例:酮症酸中毒;乳酸酸中毒;腹泻、肠液丢失;肾小管性酸中毒等	临床举例:中枢呼吸抑制;神经肌肉疾病;肺实质性疾病等	临床举例:呕吐引起 H^+、Cl^- 丢失;外源性 HCO_3^- 摄入或输入过多等	临床举例:由于精神因素或药物(如水杨酸)中毒所致的呼吸增快
代偿效果:每↓ $PaCO_2$ 1.2mmHg 可代偿 1mmol/L 的[HCO_3^-]↓	代偿效果:每↑[HCO_3^-] 3.5mmol/L 可代偿 10mmHg 的 $PaCO_2$ ↑	代偿效果:每↑ $PaCO_2$ 0.7mmHg 可代偿 1mmol/L 的[HCO_3^-]↑	代偿效果:每↓[HCO_3^-] 5mmol/L 可代偿 10mmHg 的 $PaCO_2$ ↓

笔记

判断单纯的酸碱平衡紊乱并不困难，pH 的变化取决于 $PaCO_2$ 与 HCO_3^- 的比值变化。在临床判断时，首先应确定是酸中毒还是碱中毒；其次是引起的原发因素是代谢性还是呼吸性；第三，如是代谢性酸中毒，其阴离子间隙是高还是低；第四，分析呼吸或代谢代偿是否充分。

二、液体疗法时常用补液溶液

常用液体包括非电解质溶液和电解质溶液。其中非电解质溶液常用 5% 或 10% 葡萄糖液，因葡萄糖输入体内将被氧化成水，故属无张力溶液。电解质溶液包括氯化钠、氯化钾、乳酸钠、碳酸氢钠和氯化铵等，以及它们的不同配制液（表 4-9）。

表 4-9　常用溶液成分

溶液	每 100ml 含溶质或液量	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^- 或乳酸根	Na^+/Cl^-	渗透压或相对于血浆的张力
血浆		142	5	103	24	3：2	300mOsm/L
①0.9% 氯化钠	0.9g	154		154		1：1	等张
②5% 或10% 葡萄糖	5g 或10g						
③5% 碳酸氢钠	5g	595			595		3.5 张
④1.4% 碳酸氢钠	1.4g	167			167		等张
⑤11.2% 乳酸钠	11.2g	1000			1000		6 张
⑥1.87% 乳酸钠	1.87g	167			167		等张
⑦10% 氯化钾	10g		1342	1342			8.9 张
⑧0.9% 氯化铵	0.9g	NH_4^+167		167			等张
1：1 含钠液	①50ml，②50ml	77		77			1/2 张
1：2 含钠液	①35ml，②65ml	54		54			1/3 张
1：4 含钠液	①20ml，②80ml	30		30			1/5 张
2：1 等张含钠液	①65ml，④或⑥35ml	158		100	58	3：2	等张
2：3：1 含钠液	①33ml，②50ml，④或⑥17ml	79		51	28	3：2	1/2 张
4：3：2 含钠液	①45ml，②33ml，④或⑥22ml	106		69	37	3：2	2/3 张

【附】口服补液盐（oral rehydration salts，ORS）

ORS 是世界卫生组织推荐用以治疗急性腹泻合并脱水的一种溶液，经临床应用取得了良好效果，对发展中国家尤其适用。其理论基础是基于小肠的 Na^+- 葡萄糖偶联转运吸收机制，即小肠上皮细胞刷状缘的膜上存在着 Na^+- 葡萄糖共同载体，此载体上有 Na^+- 葡萄糖两个结合位点，当 Na^+- 葡萄糖同时与结合位点相结合时即能运转，并显著增加钠和水的吸收。

目前有多种 ORS 配方。WHO 2002 年推荐的低渗透压口服补盐液配方与传统的配方比较同样有效，但更为安全。该配方中各种电解质浓度为：Na^+ 75mmol/L，K^+ 20mmol/L，Cl^- 65mmol/L，枸橼酸根 10mmol/L，葡萄糖 75mmol/L。可用 NaCl 2.6g，枸橼酸钠 2.9g，氯化钾 1.5g，葡萄糖 13.5g，加水到 1000ml 配成。总渗透压为 245mOsm/L。ORS 一般适用于轻度或中度脱水无严重呕吐者，具体用法是：轻度脱水 50ml/kg、中度脱水 100ml/kg，在 4 小时内用完；继续补充量根据腹泻的继续丢失量而定，一般每次大便后给 10ml/kg。患儿极度疲劳、昏迷或昏睡、腹胀者不适宜用 ORS。在用于补充继续损失量和生理需要量时，ORS 需适当稀释。

笔记

四、液体疗法

液体疗法是儿科临床医学的重要组成部分，其目的是维持或恢复正常的体液容量和成分，以保证正常的生理功能。液体疗法包括了补充生理需要量、累积损失量及继续丢失量。上述每一部分都可独立地进行计算和补充。例如，对于空腹将接受外科手术的儿童，可能只需补充生理需要量和相应的电解质；而对于腹泻患者则需补充生理需要量、累积损失量和继续丢失量。由于体液失衡的原因和性质非常复杂，在制订补液方案时必须全面掌握病史、体检和实验资料及患儿的个体差异，分析三部分液体的不同需求，制订合理、正确的输液量、速度、成分及顺序。一般情况下，肾、肺、心血管及内分泌系统对体内液体平衡有较强的调节作用，故补液成分及量如基本合适，机体就能充分调整，以恢复体液的正常平衡；但如上述脏器存在功能不全，则应较严格地选择液体成分，根据其病理生理特点选择补液量及速度，并根据病情变化进行调整。

(一) 补充生理需要量

生理需要量涉及热量、水和电解质。维持液量和电解质直接与代谢率相关，代谢率的变化可通过碳水化合物、脂肪和蛋白质氧化影响内生水的产生。肾脏的溶质排出可影响水的排出。由于25%的水是通过不显性失水丢失的，热量的产生必然会影响到水的丢失，故正常生理需要量的估计可按热量需求计算，一般按每代谢100kcal热量需100~150ml水；年龄越小，需水相对越多，故也可按简易计算表计算(表4-10)。

表4-10 生理需要量4种计算方法

体表面积法	
500ml/[BSA(m^2)/d]	
100/50/20法	
体重(kg)	液体量
0~10	100ml/(kg·d)
11~20	100ml+超过10kg体重数 ×50ml/(kg·d)
>20	1500ml+超过20kg体重数 ×20ml/(kg·d)
4/2/1法	
体重(kg)	液体量
0~10	4ml/(kg·h)
11~20	40ml/h+超过10kg体重数 ×2ml/h
>20	60ml/h+超过20kg体重数 ×1ml/h
不显性失水+测量损失法	
400~600ml/(m^2·d)+尿量(ml)+其他测得的损失量(ml)	

生理需要量取决于尿量、大便丢失及不显性失水。大便丢失常可忽略不计，不显性失水约占液体丢失的1/3，在发热时增加(体温每增加1℃，不显性失水增加12%)，肺不显性失水在过度通气，如哮喘、酮症酸中毒时增加，在有湿化功能的人工呼吸机应用时肺不显性失水降低。在极低体重儿，不显性失水可多达每天100ml/kg以上。

电解质的需求包括每日出汗、正常大小便、生理消耗的电解质等，变化很大。平均钾、钠、氯的消耗量约2~3mmol/100kcal。生理需要量应尽可能口服补充，不能口服或不足者可以静脉滴注1/5~1/4张含钠液，同时给予生理需要量的钾。发热、呼吸加快的患儿应适当增加进液量；营养不良者应注意热量和蛋白质的补充；必要时用部分或全静脉营养。

(二) 补充累积损失量

笔记

根据脱水程度及性质补充，即轻度脱水约30~50ml/kg(体重)；中度为50~100ml/kg；重度为

100~120ml/kg。通常对低渗性脱水补 2/3 张含钠液；等渗性脱水补 1/2 张含钠液；高渗性脱水补 1/5~1/3 张含钠液，如临床上判断脱水性质有困难，可先按等渗性脱水处理。补液的速度取决于脱水程度，原则上应先快后慢。对伴有循环不良和休克的重度脱水患儿，开始应快速输入等张含钠液（生理盐水或 2∶1 等张液），按 20ml/kg 于 30 分钟至 1 小时输入。其余累积损失量补充常在 8~12 小时内完成。在循环改善、出现排尿后应及时补钾。酸碱平衡紊乱及其他电解质异常的纠正见本节相关内容。对于高渗性脱水，需缓慢纠正高钠血症（每 24 小时血钠下降 <10mmol/L），也可在数天内纠正。有时需用张力较高，甚至等张液体以防血钠迅速下降出现脑水肿。

（三）补充继续丢失量

在开始补充累积损失量后，腹泻、呕吐、胃肠引流等损失大多继续存在，以致体液继续丢失，如不予以补充，将又成为新的累积损失。此种丢失量依原发病而异，且每日可有变化，对此必须进行评估，根据实际损失量用类似的溶液补充。各种体液丢失的性质见表 4-11。

表 4-11　各种体液损失成分表

体液	Na^+（mmol/L）	K^+（mmol/L）	Cl^-（mmol/L）	蛋白（g/dl）
胃液	20~80	5~20	100~150	—
胰液	120~140	5~15	90~120	—
小肠液	100~140	5~15	90~130	—
胆汁液	120~140	5~15	50~120	—
回肠造瘘口损失液	45~135	5~15	20~115	—
腹泻液	10~90	10~80	10~110	—
正常出汗	10~30	3~10	10~25	—
烫伤	140	5	110	3~5

（杜立中）



第五章 营养和营养障碍疾病

第一节 儿童营养基础

一、营养素与膳食营养素参考摄入量

营养(nutrition)是指人体获得和利用食物维持生命活动的整个过程。食物中经过消化、吸收和代谢能够维持生命活动的物质称为营养素(nutrients)。膳食营养素参考摄入量(dietary reference intakes,DRIs)包括4项内容:①平均需要量(estimated average requirement,EAR):是某一特定性别、年龄及生理状况群体中对某营养素需要量的平均值,摄入量达到EAR水平时可以满足群体中50%个体的需要;对个体可以满足自身50%需要,缺乏的可能性为50%。②推荐摄入量(recommended nutrient intake,RNI):可以满足某一特定性别、年龄及生理状况群体中绝大多数(97%~98%)个体的需要;③适宜摄入量(adequate intake,AI):是通过观察或实验获得的健康人群某种营养素的摄入量,可能高于RNI,不如RNI精确;④可耐受最高摄入量(tolerable upper intake level,UL):是平均每日可以摄入该营养素的最高量。当摄入量超过UL而进一步增加时,发生毒副作用的危险性增加。

营养素分为能量、宏量营养素(包括蛋白质、脂类、碳水化合物)、微量营养素(包括矿物质和维生素)、其他膳食成分(包括膳食纤维、水)。

儿童由于生长发育快,对营养需求高,而自身消化吸收功能尚不完善,正确的膳食行为有待建立,处理好这些矛盾对儿童健康成长十分重要。

(一)儿童能量代谢

人体能量代谢的最佳状态是达到能量消耗与能量摄入的平衡,能量缺乏和过剩都对身体健康不利。儿童总能量消耗包括基础代谢率、食物的热力作用、生长、活动和排泄5个方面。能量单位是千卡(kcal),或以千焦耳(kJ)为单位,1kcal=4.184kJ,或1kJ=0.239kcal。

1. **基础代谢率**(basal metabolic rate,BMR) 小儿基础代谢的能量需要量较成人高,随年龄增长逐渐减少。如婴儿的BMR约为55kcal/(kg·d)[230.12kJ/(kg·d)],7岁时BMR为44kcal/(kg·d)[184.10kJ/(kg·d)],12岁时每日约需30kcal/(kg·d)[125.52kJ/(kg·d)],成人时为25~30kcal/(kg·d)[104.6~125.52kJ/(kg·d)]。

2. **食物热力作用**(thermic effect of feeding,TEF) 是指由于进餐后几小时内发生的超过BMR的能量消耗,主要用于体内营养素的代谢。与食物成分有关:碳水化合物的食物热力作用为本身产生能量的6%,脂肪为4%,蛋白质为30%。婴儿食物含蛋白质多,食物热力作用占总能量的7%~8%,年长儿的膳食为混合食物,其食物热力作用应为5%。

3. **活动消耗**(physical activity) 儿童活动所需能量与身体大小、活动强度、活动持续时间、活动类型有关。活动所需能量个体波动较大,并随年龄增加而增加。当能量摄入不足时,儿童首先表现为活动减少。

4. **排泄消耗**(excreta) 正常情况下未经消化吸收的食物的损失约占总能量的10%,腹泻时增加。

5. **生长所需**(growth) 组织生长合成消耗能量为儿童特有,生长所需能量与儿童生长的速度成正比,即随年龄增长逐渐减少。

笔记

一般基础代谢占能量的 50%，排泄消耗占能量的 10%，生长和运动所需能量占 32%~35%，食物的 TEF 占 7%~8%（图 5-1）。由于人类进化早期食物稀缺，需要高效贮存能量，故能量的 RNI 为人群的 EAR。婴儿能量 RNI 为 95kcal/（kg·d）[397.48kJ/（kg·d）]，1 岁后以每岁计算（附录二）。

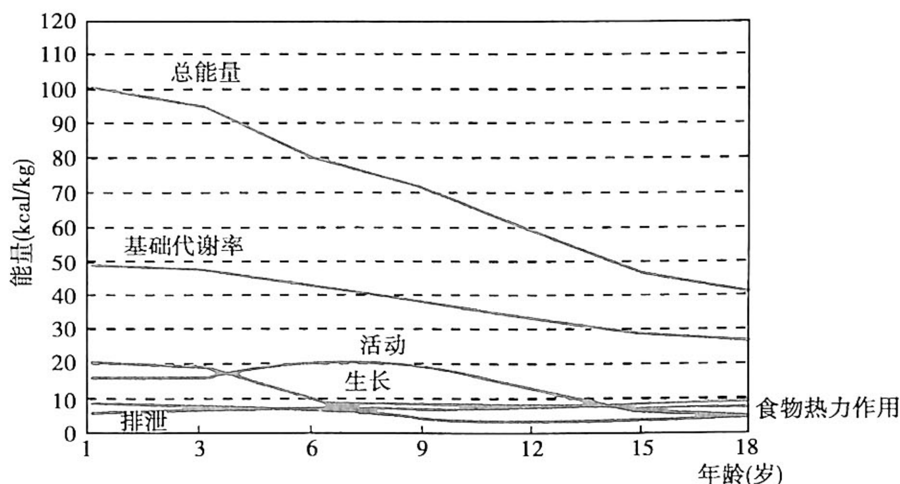


图 5-1　能量分布与年龄的关系

（二）宏量营养素

1. 蛋白质　构成人体蛋白质的氨基酸有 20 种，其中 9 种是必需氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、赖氨酸、组氨酸），需要由食物提供。组成蛋白质的氨基酸模式与人体蛋白质氨基酸模式接近的食物，生物利用率高，称为优质蛋白质。优质蛋白质主要来源于动物和大豆蛋白质。

蛋白质主要功能是构成机体组织和器官的重要成分，次要功能是供能，占总能量的 8%~15%。1 岁内婴儿蛋白质的推荐摄入量（RNI）为 1.5~3g/（kg·d）。婴幼儿生长旺盛，保证优质蛋白质供给非常重要，优质蛋白质应占 50% 以上。食物的合理搭配及加工可达到蛋白质互补，提高食物的生物价值。例如小麦、米、玉米等赖氨酸含量低，蛋氨酸含量高，而豆类则相反，如两者搭配可互相弥补不足。如豆制品的制作可使蛋白质与纤维素分开，利于消化。

2. 脂类　包括脂肪（甘油三酯）和类脂，是机体的第二供能营养素。构成脂肪的基本单位是脂肪酸，有两种脂肪酸，即 n-3 型的 α- 亚麻酸和 n-6 型的亚油酸，人体不能自身合成，必须由食物供给，称为必需脂肪酸，可在体内合成各种各样的长链和短链脂肪酸及体内各种脂肪。亚油酸可衍生多种 n-6 型多不饱和脂肪酸，如花生四烯酸（srachidonic acid，AA）。亚油酸在体内可转变成亚麻酸和花生四烯酸，故亚油酸是最重要的必需脂肪酸。α- 亚麻酸可衍生多种 n-3 型多不饱和脂肪酸，包括二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）。这些必需脂肪酸对细胞膜功能、基因表达、防治心脑血管疾病和生长发育都有重要作用。n-3 型多不饱和脂肪酸对脑、视网膜、皮肤和肾功能的健全十分重要。

必需脂肪酸来源：主要来源于植物油，亚油酸主要存在于植物油、坚果类（核桃、花生）；亚麻酸主要存在于绿叶蔬菜、鱼类脂肪及坚果类。母乳含有丰富的必需脂肪酸。脂肪类的 AI：常用提供能量的百分比来表示脂肪类的 AI，6 个月以下占婴儿总能量的 45%~50%（附录二），必需脂肪酸应占脂肪所提供能量的 1%~3%。

3. 碳水化合物　包括单糖（葡萄糖、双糖）和多糖（主要为淀粉），为供能的主要来源。各种糖最终分解为葡萄糖才能被机体吸收和利用。体内可由蛋白质和脂肪转变为糖，故不需储备很多葡萄糖或其前体糖原。与脂肪一样用可提供能量的百分比来表示糖类的适宜摄入量。2 岁以上儿童膳食中，糖类所产的能量应占总能量的 55%~65%。糖类主要来源于谷类食物。

笔记

为满足儿童生长发育的需要，应首先保证能量供给，其次是蛋白质。宏量营养素应供给平衡，比例适当，否则易发生代谢紊乱。

（三）微量营养素

1. 矿物质

（1）常量元素：在矿物质中，人体含量大于体重的0.01%的各种元素称为常量元素，如钙、钠、磷、钾等，其中钙和磷接近人体总重量的6%，两者构成人体的牙齿、骨骼等组织，婴儿期钙的沉积高于生命的任何时期，2岁以下每日钙在骨骼增加约200mg，非常重要。但钙摄入过量可能造成一定危害，需特别注意钙的补充控制在UL（2g/d）以下。乳类是钙的最好来源，大豆是钙的较好来源。

（2）微量元素：在体内含量很低，含量绝大多数小于人体重的0.01%，需通过食物摄入，具有十分重要的生理功能，如碘、锌、硒、铜、钼、铬、钴、铁、镁等，其中铁、碘、锌缺乏症是全球最主要的微量营养素缺乏症。

2. 维生素 维生素是维持人体正常生理功能所必需的一类有机物质，在体内含量极微，但在机体的代谢所必需的酶或辅酶中发挥核心作用。这类物质有很多种类，但大部分不能在体内贮存，一旦缺乏发生，代谢过程就停滞或停止。这类物质分为脂溶性和水溶性两大类。对儿童来说维生素A、维生素D、维生素C、维生素B_1是容易缺乏的维生素。

常见维生素和矿物质的作用及来源见表5-1。常见维生素和矿物质的每日推荐摄入量见附录二。

表5-1 常见维生素和矿物质的作用及来源

种类	作用	来源
维生素A	促进生长发育和维持上皮组织的完整性，为形成视紫质所必需的成分，与铁代谢、免疫功能有关	肝、牛乳、奶油、鱼肝油；有色蔬菜和水果。动物来源占一半以上
维生素B_1（硫胺素）	是构成脱羧辅酶的主要成分，为糖类代谢所必需，维持神经、心肌的活动功能，调节胃肠蠕动，促进生长发育	米糠、麦麸、葵花籽仁、花生、大豆、瘦猪肉含量丰富；其次为谷类；鱼、菜和水果含量少；肠内细菌和酵母可合成一部分
维生素B_2（核黄素）	为辅黄酶的主要成分，参与体内氧化过程	乳类、蛋、肉、内脏、谷类、蔬菜
维生素PP（烟酸、尼克酸）	是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的组成成分，为体内氧化过程所必需；维持皮肤、黏膜和神经的健康，防止烟酸缺乏症，促进消化系统的功能	肝、肾、瘦肉、鱼及坚果含量丰富，谷类
维生素B_6	为转氨酶和氨基酸脱羧酶的组成成分，参与神经、氨基酸及脂肪代谢	各种食物中，亦由肠内细菌合成一部分
维生素B_{12}	参与核酸的合成、促进四氢叶酸的形成等，促进细胞及细胞核的成熟，对生血和神经组织的代谢有重要作用	动物性食物
叶酸	叶酸的活性形式四氢叶酸是体内转移"一碳基团"的辅酶，参与核苷酸的合成，特别是胸腺嘧啶核苷酸的合成，有生血作用；胎儿期缺乏引起神经管畸形	绿叶蔬菜、水果、肝、肾、鸡蛋、豆类、酵母含量丰富
维生素C	参与人体的羟化和还原过程，对胶原蛋白、细胞间黏合质、神经递质（如去甲肾上腺素等）的合成，类固醇的羟化、氨基酸代谢、抗体及红细胞的生成等均有重要作用	各种水果及新鲜蔬菜

笔记

续表

种类	作　用	来　源
维生素 D	调节钙磷代谢，促进肠道对钙的吸收，维持血液钙浓度，有利骨骼矿化	人皮肤日光合成，鱼肝油、肝、蛋黄
维生素 K	由肝脏利用、合成凝血酶原	肝、蛋、豆类、青菜；肠内细菌可合成部分
钙	凝血因子，能降低神经、肌肉的兴奋性，是构成骨骼、牙齿的主要成分	乳类、豆类为主要来源，某些绿色蔬菜
磷	是骨骼、牙齿、细胞核蛋白、各种酶的主要成分，协助糖、脂肪和蛋白质代谢，参与缓冲系统，维持酸碱平衡	乳类、肉类、豆类和五谷类
铁	血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素和其他酶系统的主要成分，帮助氧的运输	肝、血、豆类、肉类、绿色蔬菜、动物来源吸收好
锌	为多种酶的成分	贝类海产品、红色肉类、内脏、干果类、谷类芽胚、麦麸、豆、酵母等富含锌
镁	构成骨骼和牙齿的成分，激活糖代谢酶，与肌肉神经兴奋行为有关，为细胞内阳离子，参与细胞代谢过程	谷类、豆类、干果、肉、乳类
碘	为甲状腺素的主要成分	海产品含量丰富，蛋和奶含量稍高，植物含量低

(四) 其他膳食成分

1. 膳食纤维　指一般不易被消化的食物营养素，至少包括 5 种构成物，即纤维素、半纤维素、果胶、树脂和木质素。主要功能：吸收大肠水分，软化大便，增加大便体积，促进肠蠕动等。膳食纤维在大肠被细菌分解，产生短链脂肪酸，降解胆固醇，改善肝代谢，预防肠萎缩。婴幼儿可从谷类、新鲜蔬菜、水果中获得一定量的膳食纤维。

2. 水　儿童水的需要量与能量摄入、食物种类、肾功能成熟度、年龄等因素有关。婴儿新陈代谢旺盛，水的需要量相对较多，为 100~150ml/(kg·d)，以后每 3 岁减少约 25ml/(kg·d)。

二、消化系统功能发育与营养关系

儿科医师掌握与了解消化系统解剖发育知识非常重要，如吸吮、吞咽的机制，食管运动、肠道运动发育、消化酶的发育水平等，可正确指导家长喂养婴儿，包括喂养的方法、食物的量以及比例等。

(一) 消化酶的成熟与宏量营养素的消化、吸收

1. 蛋白质　出生时新生儿消化蛋白质能力较好。胃蛋白酶可凝结乳类，出生时活性低，3 个月后活性增加，18 个月时达成人水平。生后 1 周胰蛋白酶活性增加，1 个月时已达成人水平。

生后几个月小肠上皮细胞渗透性高，有利于母乳中的免疫球蛋白吸收，但也会增加异体蛋白(如牛奶蛋白、鸡蛋蛋白)、毒素、微生物以及未完全分解的代谢产物的吸收机会，产生过敏或肠道感染。因此，对婴儿，特别是新生儿，食物的蛋白质应有一定限制。

2. 脂肪　新生儿胃脂肪酶发育较好；而胰脂酶几乎无法测定，2~3 岁后达成人水平。母乳的脂肪酶可补偿胰脂酶的不足。故婴儿吸收脂肪的能力随年龄增加而提高，28~34 周的早产儿脂肪的吸收率为 65%~75%；足月儿脂肪的吸收率为 90%；生后 6 个月婴儿脂肪的吸收率达 95% 以上。

3. 碳水化合物　0~6 个月婴儿食物中的碳水化合物主要是乳糖，其次为蔗糖和少量淀粉。肠双糖酶发育好，消化乳糖好。胰淀粉酶发育较差，3 个月后活性逐渐增高，2 岁达成人水平，故

笔记

婴儿生后几个月消化淀粉能力较差，不宜过早添加淀粉类食物。

（二）进食技能的发育

1. 食物接受的模式发展 婴儿除受先天的甜、酸、苦等基本味觉反射约束外，通过后天学习形成味觉感知。味觉感知是食物营养价值的指示，对食物接受的模式发展具有重要作用。婴儿对能量密度较高的食物和感官好的食物易接受，一旦对能量味觉的指示被开启后再调节摄入是很困难的，这可能是肥胖发生的原因之一。儿童对食物接受的模式源于对多种食物刺激的经验和后天食物经历对基础味觉反应的修饰，提示学习和经历对儿童饮食行为建立具有重要意义。

2. 挤压反射 新生儿至3~4个月婴儿对固体食物出现舌体抬高、舌向前吐出的挤压反射。婴儿最初的这种对固体食物的抵抗可被认为是一种保护性反射，其生理意义是防止吞入固体食物到气管发生窒息，在转奶期用勺添加新的泥状食物时注意尝试8~10次才能成功。

3. 咀嚼 吸吮和吞咽是先天就会的生理功能，咀嚼功能发育需要适时的生理刺激，需要后天学习训练。转奶期及时添加泥状食物是促进咀嚼功能发育的适宜刺激，咀嚼发育完善对语言的发育也有直接影响。后天咀嚼行为的学习敏感期在4~6个月。有意训练7个月左右婴儿咬嚼指状食物、从杯中咂水，9个月始学用勺自食，1岁学用杯喝奶，均有利于儿童口腔发育成熟。

第二节 婴儿喂养方法

一、母乳喂养

（一）人乳的特点

人乳是满足婴儿生理和心理发育的天然最好食物，对婴儿的健康生长发育有不可替代的作用。一个健康的母亲可提供足月儿正常生长到6个月所需要的营养素、能量、液体量。哺乳不仅供给婴儿营养，同时还提供一些可供婴儿生长发育的现成物质，如脂肪酶、SIgA等，直到婴儿体内可自己合成。

1. 营养丰富 人乳营养生物效价高，易被婴儿利用。人乳含必需氨基酸比例适宜，为必需氨基酸模式。人乳所含酪蛋白为β-酪蛋白，含磷少，凝块小；人乳所含白蛋白为乳清蛋白，促乳糖蛋白形成；人乳中酪蛋白与乳清蛋白的比例为1：4，与牛乳（4：1）有明显差别，易被消化吸收。人乳中宏量营养素产能比例适宜（表5-2）。人乳喂养婴儿很少产生过敏。

表5-2 人乳与牛乳宏量营养素产能比（100ml）

	母乳	牛乳	理想标准
碳水化合物	41%（6.9g）	29%（5.0g）	40%~50%
脂肪	50%（3.7g）	52%（4.0g）	50%
蛋白质	9%（1.5g）	19%（3.3g）	11%
能量	67kcal（280.33kJ）	69kcal（288.70kJ）	

人乳中乙型乳糖（β-双糖）含量丰富，利于脑发育；利于双歧杆菌、乳酸杆菌生长，并产生B族维生素；利于促进肠蠕动；乳糖在小肠远端与钙形成螯合物，降低钠在钙吸收时的抑制作用，避免了钙在肠腔内沉淀，同时乳酸使肠腔内pH下降，有利小肠钙的吸收。

人乳含不饱和脂肪酸较多，初乳中更高，有利于脑发育。人乳的脂肪酶使脂肪颗粒易于消化吸收。

人乳中电解质浓度低、蛋白质分子小，适宜婴儿不成熟的肾发育水平。人乳矿物质易被婴儿吸收，如人乳中钙、磷比例适当（2：1），含乳糖多，钙吸收好；人乳中含低分子量的锌结合因子-配体，易吸收，锌利用率高；人乳中铁含量为0.05mg/dl，与牛奶（0.05mg/dl）相似，但人乳中铁吸收

笔记

率(49%)高于牛奶(4%)。

人乳中维生素 D 含量较低，母乳喂养的婴儿应补充维生素 D，并鼓励家长让婴儿生后尽早户外活动，促进皮肤的光照合成维生素 D；人乳中维生素 K 含量亦较低，除鼓励乳母合理膳食，多吃蔬菜、水果以外，乳母应适当补充维生素 K，以提高乳汁中维生素 K 的含量。

2. 生物作用

(1) 缓冲力小：人乳 pH 为 3.6(牛奶 pH 5.3)，对酸碱的缓冲力小，不影响胃液酸度(胃酸 pH 0.9~1.6)，有利于酶发挥作用。

(2) 含不可替代的免疫成分(营养性被动免疫)：初乳含丰富的 SIgA，早产儿母亲乳汁的 SIgA 高于足月儿。人乳中的 SIgA 在胃中稳定，不被消化，可在肠道发挥作用。SIgA 黏附于肠黏膜上皮细胞表面，封闭病原体，阻止病原体吸附于肠道表面，使其繁殖受抑制，保护消化道黏膜，抗多种病毒、细菌。

人乳中含有大量免疫活性细胞，初乳中更多，其中 85%~90% 为巨噬细胞，10%~15% 为淋巴细胞；免疫活性细胞释放多种细胞因子而发挥免疫调节作用。人乳中的催乳素也是一种有免疫调节作用的活性物质，可促进新生儿免疫功能的成熟。

人乳含较多乳铁蛋白，初乳中含量更丰富(可达 1741mg/L)，是人乳中重要的非特异性防御因子。人乳的乳铁蛋白对铁有强大的螯合能力，能夺走大肠埃希菌、大多数需氧菌和白念珠菌赖以生长的铁，从而抑制细菌的生长。

人乳中的溶菌酶能水解革兰阳性菌胞壁中的乙酰基多糖，使之破坏并增强抗体的杀菌效能。人乳的补体及双歧因子含量也远远多于牛乳。双歧因子促乳酸杆菌生长，使肠道 pH 达 4.0~5.0，抑制大肠埃希菌、痢疾杆菌、酵母菌等生长。

低聚糖是人乳所特有的。人乳中低聚糖与肠黏膜上皮细胞的细胞黏附抗体的结构相似，可阻止细菌黏附于肠黏膜，促使乳酸杆菌生长。

(3) 生长调节因子：为一组对细胞增殖、发育有重要作用的因子，如牛磺酸、激素样蛋白(上皮生长因子、神经生长因子)，以及某些酶和干扰素。

3. 其他　母乳喂养还有经济(仅 1/5 人工喂养费用)、方便、温度适宜、有利于婴儿心理健康的优点。母亲哺乳可加快乳母产后子宫复原，减少再受孕的机会。

(二) 人乳的成分变化

1. 各期人乳成分　初乳为孕后期与分娩 4~5 日以内的乳汁；5~14 日为过渡乳；14 日以后的乳汁为成熟乳。人乳中的脂肪、水溶性维生素、维生素 A、铁等营养素与乳母饮食有关，而维生素 D、维生素 E、维生素 K 不易由血进入乳汁，故与乳母饮食成分关系不大(表 5-3)。

表 5-3　各期人乳成分(g/L)

	初乳	过渡乳	成熟乳
蛋白质	22.5	15.6	11.5
脂肪	28.5	43.7	32.6
碳水化合物	75.9	77.4	75
矿物质	3.08	2.41	2.06
钙	0.33	0.29	0.35
磷	0.18	0.18	0.15

初乳量少，淡黄色，碱性，比重为 1.040~1.060(成熟乳为 1.030)，每日量约 15~45ml；初乳含脂肪较少而蛋白质较多(主要为免疫球蛋白)；初乳中维生素 A、牛磺酸和矿物质的含量颇丰富，并含有初乳小球(充满脂肪颗粒的巨噬细胞及其他免疫活性细胞)，对新生儿的生长发育和抗感染能力十分重要。随哺乳时间的延长，蛋白质与矿物质含量逐渐减少。各期乳汁中乳糖的含量较

笔记

恒定。

2. 哺乳过程的乳汁成分变化 每次哺乳过程乳汁的成分亦随时间而变化。如将哺乳过程分为三部分,即第一部分分泌的乳汁脂肪低而蛋白质高,第二部分乳汁脂肪含量逐渐增加而蛋白质含量逐渐降低,第三部分乳汁中脂肪含量最高(表5-4)。

表5-4 各部分乳汁成分变化(g/L)

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
蛋白质	11.8	9.4	7.1	脂肪	17.1	27.7	55.1

3. 乳量 正常乳母平均每天泌乳量随时间而逐渐增加,成熟乳量可达700~1000ml。一般产后6个月乳母泌乳量与乳汁的营养成分逐渐下降。判断奶量是否充足应以婴儿体重增长情况、尿量多少与睡眠状况等综合考虑。劝告母亲不要轻易放弃哺乳。

(三)建立良好的母乳喂养方法

成功的母乳喂养应当是母子双方都积极参与并感到满足。当母亲喂养能力提高,婴儿的摄乳量也将提高。因此,建立良好的母乳喂养有三个条件:①孕母能分泌充足的乳汁;②哺乳时出现有效的射乳反射;③婴儿有力的吸吮。世界卫生组织(WHO)和我国卫生部制定的《婴幼儿喂养策略》建议生后6个月内完全接受母乳喂养。

1. 产前准备 大多数健康的孕妇都具有哺乳的能力,但真正成功的哺乳则需孕妇身、心两方面的准备和积极的措施。保证孕母合理营养,孕期体重增加适当(12~14kg),母体可贮存足够脂肪,供哺乳能量的消耗。

2. 乳头保健 孕母在妊娠后期每日用清水(忌用肥皂或酒精之类)擦洗乳头;乳头内陷者用两手拇指从不同的角度按乳头两侧并向周围牵拉,每日一次至数次;哺乳后可挤出少许乳汁均匀地涂在乳头上,乳汁中丰富的蛋白质和抑菌物质对乳头表皮有保护作用。这些方法可防止因出现乳头皲裂及乳头内陷而终止哺乳。

3. 尽早开奶、按需哺乳 吸吮是促进泌乳的关键点和始发动力。0~2个月的小婴儿每日多次、按需哺乳,使吸吮有力,乳头得到多次刺激,乳汁分泌增加。有力的吸吮使催乳素在血中维持较高的浓度,产后2周乳晕的传入神经特别敏感,诱导缩宫素分泌的条件反射易于建立,是建立母乳喂养的关键时期。吸吮是主要的条件刺激,应尽早开奶(产后15分钟至2小时内)。尽早开奶可减轻婴儿生理性黄疸(physiologic jaundice),同时还可减轻生理性体重下降、低血糖的发生。

4. 促进乳房分泌 吸乳前让母亲先湿热敷乳房,促进乳房血液循环流量。2~3分钟后,从外侧边缘向乳晕方向轻拍或按摩乳房,促进乳房感觉神经的传导和泌乳。两侧乳房应先后交替进行哺乳。若一侧乳房奶量已能满足婴儿的需要,则可每次轮流哺喂一侧乳房,并将另一侧的乳汁用吸奶器吸出。每次哺乳应让乳汁排空。

5. 正确的喂哺技巧 正确的母、儿喂哺姿势可刺激婴儿的口腔动力,有利于吸吮。正确的喂哺技巧还包括如何唤起婴儿的最佳进奶状态,如哺乳前让婴儿用鼻推压或舔母亲的乳房,哺乳时婴儿的气味、身体的接触都可刺激乳母的射乳反射;等待哺乳的婴儿应是清醒状态、有饥饿感、已更换干净的尿布。

6. 乳母心情愉快 因与泌乳有关的多种激素都直接或间接地受下丘脑的调节,下丘脑功能与情绪有关,故泌乳受情绪的影响很大。心情压抑可以刺激肾上腺素分泌,使乳腺血流量减少,阻碍营养物质和有关激素进入乳房,从而使乳汁分泌减少。刻板地规定哺乳时间也可造成精神紧张,故在婴儿早期应采取按需哺乳的方式,并保证孕妇和乳母的身心愉快和充足的睡眠,避免精神紧张,可促进泌乳。

(四)不宜哺乳的情况

笔记

凡是母亲感染HIV、患有严重疾病,如慢性肾炎、糖尿病、恶性肿瘤、精神病、癫痫或心功能

不全等应停止哺乳。化疗、放射性药物治疗一般禁忌母乳喂养。母亲感染结核病，在正规治疗后2周内不能母乳喂养。乳母患急性传染病时，可将乳汁挤出，经消毒后哺喂。母亲乙肝表面抗原阳性时，婴儿常规注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗，并非母乳喂养禁忌证；丙肝感染者母乳喂养不是禁忌证；CMV感染在足月婴儿一般不引起有症状的疾病，可进行母乳喂养。

二、部分母乳喂养

同时采用母乳与配方奶或兽乳喂养婴儿为部分母乳喂养，有两种方法。

1. **补授法**　母乳喂养的婴儿体重增长不满意时，提示母乳不足。补授时，母乳哺喂次数一般不变，每次先哺母乳，将两侧乳房吸空后再以配方奶或兽乳补足母乳不足部分，适合6个月内的婴儿。这样有利于刺激母乳分泌。补授的乳量由小儿食欲及母乳量多少而定，即“缺多少补多少”。

2. **代授法**　用配方奶或兽乳替代一次母乳量，为代授法。母乳喂养婴儿至4~6月龄时，为断离母乳开始引入配方奶或兽乳时宜采用代授法。即在某一次母乳哺喂时，有意减少哺喂母乳量，增加配方奶量或兽乳，逐渐替代此次母乳量。依此类推直到完全替代所有的母乳。

三、人工喂养

4~6个月以内的婴儿由于各种原因不能进行母乳喂养时，完全采用配方奶或其他兽乳，如牛乳、羊乳、马乳等喂哺婴儿，称为人工喂养。

（一）兽乳的特点（以牛乳为例）

人工喂养时常用牛乳，但成分不如人乳适合婴儿。人乳的优点就是牛乳的缺点。

1. **乳糖含量低**　牛乳中的乳糖含量低于人乳，主要为甲型乳糖，有利于大肠埃希菌的生长。

2. **宏量营养素比例不当**　牛乳蛋白质含量较人乳为高，且以酪蛋白为主，酪蛋白易在胃中形成较大的凝块；牛乳的氨基酸比例不当；牛乳脂肪颗粒大，而且缺乏脂肪酶，较难消化；牛乳不饱和脂肪酸（亚麻酸）（2%）低于人乳（8%）。牛乳含磷高，磷易与酪蛋白结合，影响钙的吸收。

3. **肾负荷重**　牛乳含矿物质比人乳多3~3.5倍，增加婴儿肾脏的溶质负荷，对婴儿肾脏有潜在的损害。

4. **缺乏免疫因子**　牛乳缺乏各种免疫因子是与人乳的最大区别，故牛乳喂养的婴儿患感染性疾病的机会较多。

其他乳类：羊乳的营养价值与牛乳大致相同，蛋白质凝块较牛乳细而软，脂肪颗粒大小与人乳相仿。但羊乳中叶酸含量很少，长期哺给羊乳易致巨幼红细胞性贫血。马乳的蛋白质和脂肪含量少，能量亦低，故不宜长期哺用。

（二）牛乳的改造

由于种类的差异，兽乳所含的营养素不适合人类的婴儿。故一般人工喂养和婴儿断离母乳时应首选配方奶。

1. **配方奶粉**　是以牛乳为基础的改造奶制品，使宏量营养素成分尽量“接近”于人乳，使之适合婴儿的消化能力和肾功能，如降低其酪蛋白、无机盐的含量等；添加一些重要的营养素，如乳清蛋白、不饱和脂肪酸、乳糖；强化婴儿生长时所需要的微量营养素，如核苷酸、维生素A、维生素D、β胡萝卜素和微量元素铁、锌等。使用时按年龄选用。

合理的奶粉调配在保证婴儿营养摄入中至关重要。

2. **全牛乳的家庭改造**　若无条件选用配方奶而采用兽乳喂养婴儿时，必须改造，不宜直接采用兽乳喂养婴儿。

(1) 加热：煮沸可达到灭菌的要求，且能使奶中的蛋白质变性，使之在胃中不易凝成大块。

(2) 加糖：婴儿食用全牛乳应加糖。这不是为增加牛乳的甜味，或增加能量（因牛乳与母乳

笔记

能量相近),而是改变牛乳中宏量营养素的比例,利于吸收,软化大便(表 5-5)。一般每 100ml 牛奶中可加蔗糖 5~8g。加糖过多或过少均不利于婴儿营养。

表 5-5 宏量营养素产能比较(%)

	人乳	8% 糖牛乳	牛乳
蛋白质	9	13	19
脂肪	50	36	52
碳水化合物	41	51	29
总能量[kcal(kJ)]	67(280.33)	99(414.22)	67(280.33)

(3) 加水:降低牛乳矿物质、蛋白质浓度,减轻婴儿消化道、肾脏负荷。稀释奶仅用于新生儿,生后不满 2 周者可采用 2∶1 奶(即 2 份牛奶加 1 份水);以后逐渐过渡到 3∶1 或 4∶1 奶;满月后即可用全奶。

(三) 奶量摄入的估计(6 月龄以内)

婴儿的体重、RNIs 以及奶制品规格是估计婴儿奶量的必备资料。

1. 配方奶粉摄入量估计 一般市售婴儿配方奶粉 100g 供能约 500kcal(2092kJ),婴儿能量需要量约为 100kcal/(kg·d)[418.4kJ/(kg·d)],故需婴儿配方奶粉 20g/(kg·d)可满足需要。按规定调配的配方奶蛋白质与矿物质浓度接近人乳,只要奶量适当,总液量亦可满足需要。

2. 全牛乳摄入量估计 100ml 全牛乳供能约 67kcal(280.33kJ),8% 糖牛乳 100ml 供能约 100kcal(418.4kJ),婴儿的能量需要量为 100kcal/(kg·d)[418.4kJ/(kg·d)],婴儿需 8% 糖牛乳 100ml/(kg·d)。全牛乳喂养时,因蛋白质与矿物质浓度较高,应两次喂哺之间加水,使奶与水量(总液量)达 150ml/(kg·d)。

(四) 正确的喂哺技巧

与母乳喂养一样,人工喂养喂哺婴儿亦需要有正确的喂哺技巧,包括正确的喂哺姿势、婴儿完全醒觉状态,还应注意选用适宜的奶嘴和奶瓶、奶液的温度、喂哺时奶瓶的位置。喂养时婴儿的眼睛尽量能与父母(或喂养者)对视。

四、婴儿食物转换

婴儿期随着生长发育的逐渐成熟,需要进入到由出生时的纯乳类向固体食物转换的转乳期。转乳期的泥状食物是人类生态学发展中不可逾越的食物形态,它不仅提供营养素,对儿童功能发育和能力获得还有重要促进作用,应引起儿科医师的重视。

(一) 不同喂养方式婴儿的食物转换

婴儿喂养的食物转换过程是让婴儿逐渐适应各种食物的味道,培养婴儿对其他食物感兴趣,逐渐由乳类为主食物转换为进食固体为主食物的过程。母乳喂养婴儿的食物转换问题是帮助婴儿逐渐用配方奶或兽乳完全替代母乳,同时引入其他食物;部分母乳喂养和人工喂养婴儿的食物转换是逐渐引入其他食物。

(二) 转乳期食物(也称辅助食品)

是除母乳或配方奶(兽乳)外,为过渡到成人固体食物所添加的富含能量和各种营养素的泥状食物(半固体食物)(表 5-6)。给婴儿引入食物的时间和过程应适合婴儿的接受能力,保证食物的结构、风味等能够被婴儿接受。

注意事项:可在进食辅食后再饮奶,逐渐形成一餐辅食代替一顿奶;食物清淡,无盐或低盐,少糖和油,不食用蜂蜜水或糖水。

添加辅食的时间应根据婴儿体格生长、神经发育以及摄食技能、社交技能几方面发育状况决定,一般应在婴儿体重达 6.5~7kg,能保持姿势稳定、控制躯干运动、扶坐、用勺进食等,此时多

笔记

表 5-6 转乳期食物的引入

月龄	食物性状	种类	餐数		进食技能
			主要营养源	辅助食品	
6月龄	泥状食物	菜泥、水果泥、含铁配方米粉、配方奶	6次奶(断夜间奶)	逐渐加至1次	用勺喂
7~9月龄	末状食物	稀(软饭)、肉末、菜末、蛋、鱼泥、豆腐、配方米粉、水果	4次奶	1餐饭、1次水果	学用杯
10~12月龄	碎食物	软饭、碎肉、碎菜、蛋、鱼肉、豆制品、水果	3次奶	2餐饭、1次水果	抓食、断奶瓶、自用勺

为4~6月龄。

辅助食品引入的原则:①从少到多:即在哺乳前给予婴儿少量含强化铁的米粉,逐渐增加,用勺进食,6~7月龄后可代替1次乳量。②从一种到多种:如蔬菜的引入,应每种菜泥(茸)每日尝1~2次,直至3~4日婴儿习惯后再换另一种,以刺激味觉的发育。单一食物引入的方法可帮助了解婴儿是否出现食物过敏。③从细到粗:从泥(茸)状过渡到碎末状可帮助学习咀嚼,增加食物的能量密度。④从软到硬:随着婴儿年龄增长,其食物有一定硬度可促进孩子牙齿萌出和咀嚼功能形成。⑤注意进食技能培养:尽量让孩子主动参与进食,如7~9月龄孩子可抓食,1岁后可自己用勺进食,既可增加婴儿进食的兴趣,又有利于眼手动作协调和培养独立能力。

(三) 婴儿期常出现的问题

1. 溢乳 15%的婴儿常出现溢乳,可因过度喂养、不成熟的胃肠运动类型、不稳定的进食时间造成。同时,婴儿胃呈水平位置,韧带松弛,易折叠;贲门括约肌松弛,幽门括约肌发育好的消化道的解剖生理特点使6个月内的小婴儿常常出现胃食管反流(gastroesophageal reflux,GER)。此外,喂养方法不当,如奶头过大、吞入气体过多时,婴儿也往往出现溢乳。

2. 食物引入时间和方法不当 过早引入半固体食物影响母乳铁吸收,增加食物过敏、肠道感染的机会;过晚引入其他食物,错过味觉、咀嚼功能发育的关键年龄,造成进食行为异常,断离母乳困难,以致婴儿营养不足。引入半固体食物时采用奶瓶喂养,导致孩子不会主动咀嚼、吞咽饭菜。

3. 能量及营养素摄入不足 8~9月龄婴儿已可接受能量密度较高的成人固体食物。如经常食用能量密度低的食物,或摄入液量过多,婴儿可表现进食后不满足,体重增长不足、下降,或在安睡后常于夜间醒来要求进食。

婴儿后期消化功能发育较成熟,应注意逐渐增加婴儿6个月后的半固体食物能量密度比,满足生长需要。避免给婴儿过多液量影响进食。

4. 进餐频繁 胃的排空与否与消化能力密切相关。婴儿进餐频繁(每日超过7~8次),或夜间进食,使胃排空不足,影响婴儿食欲。一般安排婴儿一日6餐有利于形成饥饿的生物循环。

5. 喂养困难 难以适应环境、过度敏感气质的婴儿常常有不稳定的进食时间,常常表现为喂养困难。

第三节 幼儿营养与膳食安排

一、幼儿进食特点

1. 体格生长速度减慢 1岁后幼儿体格生长逐渐平稳,进食相对稳定,较婴儿期旺盛的食欲相对略有下降。

2. 心理需求发生转变 幼儿神经心理发育迅速,由婴儿期对食物的巨大兴趣转向玩耍、对

笔记

周围世界充满好奇心，表现出探索性行为，进食时也表现出强烈的自我进食欲望。成人如忽略了儿童的要求，仍按小婴儿的方法抚养，儿童可表示不合作与违拗心理；而且儿童注意力易被分散，儿童进食时玩玩具、看电视等做法都会降低其对食物的注意力，进食量下降。应允许儿童参与进食，满足其自我进食欲望，培养独立的进食能力。

3. 家庭成员的影响　家庭成员进食的行为和对食物的反应可作为小儿的榜样。由于学习与社会的作用，小儿的进食过程形成了以后接受食物的类型。如给小儿食物是在积极的社会情况下（如奖励，或与愉快的社会行为有关），则小儿对食物的偏爱会增加；相反，强迫进食可使小儿不喜欢有营养的食物。

4. 进食技能发育状况　幼儿的进食技能发育状况与婴儿期的训练有关，错过训练吞咽、咀嚼的关键期，长期食物过细，幼儿期会表现不愿吃固体食物，或“包在口中不吞咽”。

5. 食欲波动　幼儿有准确的判断能量摄入的能力。这种能力不但是一餐中表现出来，连续几餐都可被证实。幼儿可能一日早餐吃很多，次日早餐什么也没吃；一天中早餐吃得少，可能会有吃较多的中餐和较少的晚餐。变化的进食行为提示幼儿有调节进食的能力。研究显示，幼儿餐间摄入的差别可达 40%，但一日的能量摄入比较一致，只有 10% 的变化。

二、幼儿膳食安排及进食技能培养

幼儿膳食中各种营养素和能量的摄入需满足该年龄阶段儿童的生理需要。蛋白质每日 40g 左右，其中优质蛋白（动物性蛋白质和豆类蛋白质）应占总蛋白的 1/2。蛋白质、脂肪和糖类产能之比约为 10%~15%：30%~35%：50%~60%。膳食餐次安排需合理，以 4~5 餐（奶类 2~3 餐，主食 2 餐）为宜。还要注意良好的生活习惯和进食技能的培养，每餐进食时间控制在半小时内，从喂食、容许抓食过渡到自己独立进食，不容许边吃边玩。

第四节　营养状况评价的原则

儿童营养状况评价包括体格检查、体格生长评价、膳食调查以及实验室检查四方面。

一、体 格 检 查

除常规体格检查外，注意有关营养素缺乏的体征。

二、体格生长评价

见有关章节。

三、膳 食 调 查

按工作要求选择不同方法。

1. 膳食调查方法

（1）询问法：询问对象刚刚吃过的食物或过去一段时间吃过的食物。询问法又分 24 小时回忆法、膳食史法和食物频度法。询问法简单，易于临床使用，但因结果受被调查对象报告情况或调查者对市场供应情况以及器具熟悉程度的影响而不准确，采用 24 小时回忆法一般至少要调查 2~3 次。结果查《中国食物成分表 2002》，主要用于个人膳食调查，是目前应用最多的方法。

（2）称重法：实际称量各餐进食量，以生 / 熟比例计算实际摄入量，查《中国食物成分表 2002》得出今日主要营养素的量（人均量）。通常应按季节、食物供给不同每季度测一次，多用于集体儿童膳食调查。

笔记

（3）记账法：多用于集体儿童膳食调查，以食物出入库的量计算。记账法简单，但结果不准

确,要求记录时间较长,计算与结果分析同称重法。多用于集体儿童膳食调查。

2. 膳食评价

(1) 营养素摄入量与 DRIs 比较达到 EAR 有两种含义:对个体而言,表示满足身体需要的可能性是 50%,缺乏的可能性也是 50%;对群体而言,这一摄入水平能够满足该群体中 50% 的个体的需要,可能另外 50% 的个体达不到该营养素的需要。以此类推,营养素达到 RNI(或 AI)对个体和群体缺乏的可能性小于 3%。评价能量摄入以 EAR 为参考值,评价蛋白质和其他营养素摄入以 RNI 或 AI 为参考值;优质蛋白应占膳食中蛋白质总量的 1/2 以上。

(2) 宏量营养素供能比例:2 岁儿童膳食中宏量营养素比例应适当,即蛋白质产能应占总能量的 10%~15%,脂类占总能量的 25%~30%、碳水化合物占总能量的 50%~60%。

(3) 膳食能量分布:每日三餐食物供能亦应适当,即早餐供能应占一日总能量的 25%~30%,中餐应占总能量的 35%~45%,点心占总能量的 10%,晚餐应占总能量的 25%~30%。

四、实验室检查

了解机体某种营养素贮存、缺乏水平。通过实验方法测定小儿体液或排泄物中各种营养素及其代谢产物或其他有关的化学成分,了解食物中营养素的吸收利用情况。实验室检查在营养素缺乏中变化最敏感,可用于早期缺乏的诊断。

第五节 蛋白质 - 能量营养不良

一、蛋白质 - 能量营养不良

蛋白质 - 能量营养不良(protein-energy malnutrition,PEM)是由于缺乏能量和(或)蛋白质所致的一种营养缺乏症,主要见于 3 岁以下婴幼儿,特征为体重不增、体重下降、渐进性消瘦或水肿、皮下脂肪减少或消失,常伴全身各组织脏器不同程度的功能低下及新陈代谢失常。PEM 常伴多种微量营养素缺乏,可能导致儿童生长障碍、抵抗力下降、智力发育迟缓、学习能力下降等后果,对其成年后的健康和发展也可产生长远的不利影响,是发展中国家首要营养缺乏病。

【病因】

1. 摄入不足 喂养不当是导致营养不良的重要原因,如母乳不足而未及时添加其他富含蛋白质的牛奶;奶粉配制过稀;突然停奶而未及时添加辅食;长期以淀粉类食品(粥、米粉等)喂养等。较大儿童的营养不良多为婴儿期营养不良的继续,或因不良的饮食习惯,如偏食、挑食、吃零食过多等引起。

2. 消化吸收不良 消化吸收障碍,如消化系统解剖或功能上的异常(包括唇裂、腭裂、幽门梗阻等)、迁延性腹泻、过敏性肠炎、肠吸收不良综合征等均可影响食物的消化和吸收。

3. 需要量增加 急慢性传染病(如麻疹、伤寒、肝炎、结核)的恢复期、生长发育快速阶段等均可因需要量增多而造成营养相对缺乏;糖尿病、大量蛋白尿、发热性疾病、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等均可使营养素的消耗量增多而导致营养不足。先天不足和生理功能低下,如早产、双胎因追赶生长而需要量增加可引起营养不良。

【病理生理】

1. 新陈代谢异常

(1) 蛋白质:由于蛋白质摄入不足或蛋白质丢失过多,使体内蛋白质代谢处于负平衡,以维持基础代谢。当血清总蛋白浓度 <40g/L、白蛋白 <20g/L 时,便可发生低蛋白性水肿。

(2) 脂肪:能量摄入不足时,体内脂肪大量消耗以维持生命活动的需要,故血清胆固醇浓度下降。肝脏是脂肪代谢的主要器官,当体内脂肪消耗过多,超过肝脏的代谢能力时可造成肝脏

笔记

脂肪浸润及变性。

(3) 糖类：由于摄入不足和消耗增多，故糖原不足和血糖偏低，轻度时症状并不明显，重者可引起低血糖昏迷甚至猝死。

(4) 水、盐代谢：由于脂肪大量消耗，故细胞外液容量增加，低蛋白血症可进一步加剧而呈现水肿；PEM 时 ATP 合成减少可影响细胞膜上钠 - 钾 -ATP 酶的运转，钠在细胞内潴留，细胞外液一般为低渗状态，易出现低渗性脱水、酸中毒、低钾血症、低钠血症、低钙血症和低镁血症。

(5) 体温调节能力下降：营养不良儿体温偏低，可能与热能摄入不足；皮下脂肪菲薄，散热快；血糖降低；氧耗量低、脉率和周围血循环量减少等有关。

2. 各系统功能低下

(1) 消化系统：由于消化液和酶的分泌减少、酶活力降低，肠蠕动减弱，菌群失调，致消化功能低下，易发生腹泻。

(2) 循环系统：心脏收缩力减弱，心搏出量减少，血压偏低，脉细弱。

(3) 泌尿系统：肾小管重吸收功能减低，尿量增多而尿比重下降。

(4) 神经系统：精神抑郁，但时有烦躁不安、表情淡漠、反应迟钝、记忆力减退、条件反射不易建立。

(5) 免疫功能：非特异性(如皮肤黏膜屏障功能、白细胞吞噬功能、补体功能)和特异性免疫功能均明显降低。患儿结核菌素等迟发性皮肤反应可呈阴性；常伴 IgG 亚类缺陷和 T 细胞亚群比例失调等。由于免疫功能全面低下，患儿极易并发各种感染。

【临床表现】

营养不良的早期表现是活动减少、精神较差、体重生长速度不增。随营养不良加重，体重逐渐下降，主要表现为消瘦。皮下脂肪层厚度是判断营养不良程度的重要指标之一。皮下脂肪消耗的顺序先是腹部，其次为躯干、臀部、四肢，最后为面颊。皮下脂肪逐渐减少以致消失，皮肤干燥、苍白、渐失去弹性，额部出现皱纹，肌张力渐降低、肌肉松弛、肌肉萎缩呈“皮包骨”时，四肢可有挛缩。营养不良初期，身高不受影响，但随病情加重，骨骼生长减慢，身高亦低于正常。轻度 PEM 精神状态正常；重度可有精神萎靡、反应差、体温偏低、脉细无力、无食欲，腹泻、便秘交替。血浆白蛋白明显下降时出现凹陷性水肿，严重时感染形成慢性溃疡。重度营养不良可伴有重要脏器功能损害。严重蛋白质 - 能量营养不良可分为能量摄入严重不足的消瘦型(marasmus)、蛋白质严重缺乏为主的水肿型(又称恶性营养不良，kwashiorkor)和中间型(marasmic kwashiorkor)。

PEM 常见并发症有营养性贫血，以小细胞低色素性贫血最常见。还可有多种维生素缺乏，以维生素 A 缺乏常见。营养不良时维生素 D 缺乏症状不明显，恢复期生长发育加快时可伴有维生素 D 缺乏。大部分患儿伴有锌缺乏。由于免疫功能低下，易患各种感染，加重营养不良，从而形成恶性循环。还可并发自发性低血糖，可突然表现为面色灰白、神志不清、脉搏减慢、呼吸暂停、体温不升但无抽搐，若诊治不及时，可危及生命。

【实验室检查】

营养不良的早期往往缺乏特异、敏感的诊断指标。血浆白蛋白浓度降低为其特征性改变，但其半衰期较长而不够灵敏。前白蛋白和视黄醇结合蛋白较敏感，胰岛素样生长因子 1(IGF-1)不受肝功能影响，被认为是早期诊断的灵敏、可靠的指标。常见指标变化见表 5-7。

【诊断】

根据小儿年龄及喂养史、体重下降、皮下脂肪减少、全身各系统功能紊乱及其他营养素缺乏的临床症状和体征，典型病例的诊断并不困难。诊断营养不良的基本测量指标为身长和体重。5 岁以下儿童营养不良的分型和分度如下：

1. 体重低下(underweight)　体重低于同年龄、同性别参照人群值的均值减 2SD 以下为体重低下。如低于同年龄、同性别参照人群值的均值减 2SD~3SD 为中度；低于均值减 3SD 为重度。

笔记

表 5-7 蛋白质 - 能量营养不良的常见实验室检查指标

血生化指标	意 义
血红蛋白、红细胞计数	脱水和贫血程度
平均红细胞容积（MCV）、平均红细胞血红蛋白量（MCH）、平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）	贫血的类型（铁缺乏、叶酸和维生素 B_{12} 缺乏、溶血、疟疾）
血糖	低血糖症
电解质和酸碱平衡	
钠	低钠血症、脱水类型
钾	低钾血症
氯、pH、碳酸氢盐	代谢性碱中毒或代谢性酸中毒
总蛋白、转铁蛋白、（前）白蛋白	蛋白缺乏程度
肌酐	肾功能
C- 反应蛋白（CRP）、淋巴细胞计数、血清学、厚 / 薄血涂片	细菌、病毒感染或疟疾
大便检查	寄生虫

该项指标主要反映慢性或急性营养不良。

2. 生长迟缓（stunting） 身长低于同年龄、同性别参照人群值的均值减 2SD 为生长迟缓。如低于同年龄、同性别参照人群值的均值减 2SD~3SD 为中度；低于均值减 3SD 为重度。此指标主要反映慢性长期营养不良。

3. 消瘦（wasting） 体重低于同性别、同身高参照人群值的均值减 2SD 为消瘦。如低于同性别、同身高参照人群值的均值减 2SD~3SD 为中度；低于均值减 3SD 为重度。此项指标主要反映近期、急性营养不良。

临床常综合应用以上指标来判断患儿营养不良的类型和严重程度。以上三项判断营养不良的指标可以同时存在，也可仅符合其中一项。符合一项即可作出营养不良的诊断。

【治疗】

营养不良的治疗原则是积极处理各种危及生命的合并症、去除病因、调整饮食、促进消化功能。本处重点讲述住院重度营养不良的治疗，治疗时间表见表 5-8。

表 5-8 住院重度营养不良儿童治疗时间表

	初始治疗		恢复期治疗	后期治疗
治疗或预防	第 1~2 天	第 3~7 天	第 2~6 周	第 7~26 周
低血糖	------→			
低体温	------→			
脱水	------→			
纠正电解质紊乱	------	------	------→	
治疗感染	------	------→		
纠正微量营养素缺乏	←------无铁	------→ ------	←---加铁---→ ------→	
初始喂养	------	------→		
增加喂养量以恢复丢失的体重（"追赶生长"）			------	------→
刺激情绪和感知的发育	------	------	------	------→
准备出院			------	------→

笔记

整个治疗分3个阶段：

1. 第一阶段：调整机体内环境。主要包括：防治低血糖、低体温、脱水、纠正电解质紊乱以及抗感染。

具体处理措施及治疗时间详见表5-8和表5-9。

表5-9 蛋白质-能量营养不良常见问题及处理措施

问题	处理
低体温	保暖；监测体温
低血糖症	监测血糖；口服（或静脉输入）葡萄糖
脱水	口服补液（低钠、低钾）纠正脱水
微量营养素缺乏	补充铜、锌、铁、叶酸、多种维生素
感染	抗生素、抗疟治疗，即使无典型临床症状
电解质失衡	补充充足的钾和镁
初始营养	保持低蛋白质和容量负荷
组织恢复营养支持	高能量密度、高蛋白、含所有基本营养素，易于吞咽和消化的饮食
刺激	通过精神运动刺激预防饥饿产生的长期的社会心理效应
预防复发	尽早寻找导致蛋白质-能量营养不良的原因，预防应包括家庭和社区的共同参与

2. 第二阶段：纠正微量营养素的缺乏

（1）多种维生素及矿物质的补充：所有严重营养不良的患儿都有维生素和矿物质的缺乏。采用多种维生素或矿物质纠正营养素缺乏症十分重要（表5-10）。

表5-10 维生素及矿物质补充时间及其剂量

营养素	开始/持续时间	补充剂量*
维生素A	第1天	>12个月：200 000 IU
		6~12个月：100 000IU
		0~5个月：50 000IU
叶酸	第1天	5mg/d
	至少持续到2周	1mg/d
锌	至少持续到2周	2mg/d
铜	至少持续到2周	0.3mg/（kg·d）
铁#	至少持续到2周	3mg/（kg·d）

注：*，最近1个月内未补充维生素A的患儿；#，仅在体重开始增加时补充

电解质/矿物质/维生素联合对严重营养不良患儿的治疗是有效的，可替代电解质/矿物质溶液和叶酸的补充，但在第1天仍应该给予大剂量维生素A和叶酸的补充，并在体重开始增加时补充铁剂。

（2）开始喂养：在病情稳定阶段，患儿可以进食后应马上进行喂养，给予充足的能量和蛋白质，以维持患儿基本的生理过程。

具体操作如下：

1）少吃多餐低渗透压和低乳糖的食物；

2）口服或鼻胃管管饲喂食（禁止肠外制剂）；能量补充100kcal/（kg·d）[418.4kJ/（kg·d）]；蛋白质1~1.5g/（kg·d）；液体130ml/（kg·d）[严重水肿时给予100ml/（kg·d），液体量包括牛奶]；

3）母乳喂养的患儿，鼓励继续母乳喂养，但要确保各种营养素达到其需要量。具体喂养时间及其剂量见表5-11。

笔记

表 5-11　儿童牛奶每天补充量推荐表

时间（天）	频率	ml/（kg·次）	ml/（kg·d）
1~2	2 小时 / 次	11	130
3~5	3 小时 / 次	16	130
6~7+	4 小时 / 次	22	130

食欲良好非水肿儿童（表 5-11）可在 2~3 天内完成（例如每个水平只需施行 24 小时）；当患儿在病程中体重减轻或增加时，仍应按第 1 天的体重来计算进食量。

监测指标及其注意事项：包括进食量及食物的残留量、呕吐情况、水样便的频率和每日的体重。

患儿在稳定阶段，腹泻应该逐渐减少，水肿患儿体重应该减轻。

3. 第三阶段：追赶性生长

患儿食欲的恢复是进入康复阶段的一个信号，通常在可以进食后 1 周出现，建议逐步过渡，以避免当患儿突然大量进食时发生心力衰竭。在康复阶段，为达到高的摄入量和快速的体重增长[>10g/（kg·d）]，需要积极的喂养方式。建议采用每 100ml 能量 100kcal（418.4kJ），蛋白质 2.9g 的牛奶进行喂养。具体操作为：

（1）过渡时期的喂养

1）在初始的 48 小时采用每 100ml 含能量 100kcal（418.4kJ）、蛋白质 2.9g 的牛奶进行喂养；

2）之后在连续的喂养中每次增加 10ml，直至喂食后有食物剩余。大约当进食量达到 30ml/（kg·次）[200ml/（kg·d）]时会出现食物剩余。

3）每 4 小时一次连续监测，如果呼吸频率增加幅度 >5 次 / 分，脉搏增加幅度 >25 次 / 分，减少每次的喂养量，具体操作见表 5-12。

表 5-12　过渡时期患儿的喂养时间及其剂量

时间（天）	频率	ml/（kg·次）	时间（天）	频率	ml/（kg·次）
1	4 小时 / 次	16	2	4 小时 / 次	22
1	4 小时 / 次	19			

注：给予患儿 22ml/kg/ 次之后每次增加 10ml

（2）过渡后期的喂养

1）每 100ml 含能量 100kcal（418.4kJ）、蛋白质 2.9g 的牛奶（至少 4 小时 / 次）不限量喂食；

2）能量 150~220kcal/（kg·d）[627.6~920.48kJ/（kg·d）]；

3）蛋白质 4~6g/（kg·d）；

4）母乳喂养的患儿，鼓励继续进行母乳喂养（注意：母乳并不能为生长追赶提供足够的能量和蛋白质）。

（3）过渡期后评估体重增长水平的监测：

1）在每日清晨喂食前测量患儿体重；

2）每周以 g/（kg·d）的形式计算并记录体重增长情况。如果体重增长：A 差[<5g/（kg·d）]，患儿需要全面的重新评估；B 中等[5~10g/（kg·d）]，检查摄入需求是否得到满足，或是否有被忽视的感染；C 良好[>10g/（kg·d）]，继续鼓励母亲和带养者。

4. 其他

（1）提供感官刺激和情绪上的支持：在严重营养不良的患儿中，精神和行为的发展均有延迟。应给予：

笔记

1）温柔地呵护；

2）一个快乐、有刺激的环境；

3）结构化的游戏治疗，15~30min/d；

4）在患儿症状好转的前提下尽早开始身体活动；

5）母亲的参与（例如安抚、喂食、洗澡、游戏等）。

(2) 出院后的随访：患儿身高的体重达到 90% 可以认定为疾病康复，但因为生长迟缓，患儿年龄的体重可能仍然偏低。良好的喂养方法和感官刺激在家里也应该继续坚持。

1）应教会父母或带养者：①怎样频繁喂食能量和营养密集型食物；②怎样给予结构化的游戏治疗。

2）给父母或带养者的建议：①定期儿保门诊复查；②确保疫苗的接种；③确保每 6 个月给予一次维生素 A。

【预防】

1. 合理喂养 大力提倡母乳喂养，对母乳不足或不宜母乳喂养者应及时给予指导，采用混合喂养或人工喂养并及时添加辅助食品；纠正偏食、挑食、吃零食的不良习惯，小学生早餐要吃饱，午餐应保证供给足够的能量和蛋白质。

2. 推广应用生长发育监测图 定期测量体重，并将体重值标在生长发育监测图上，如发现体重增长缓慢或不增，应尽快查明原因，及时予以纠正。

二、儿童单纯性肥胖

儿童单纯性肥胖（obesity）是由于长期能量摄入超过人体的消耗，使体内脂肪过度积聚、体重超过参考值范围的一种营养障碍性疾病。肥胖不仅影响儿童健康，且与成年期代谢综合征发生密切相关，已成为当今大部分公共健康问题的根源。目前不仅是发达国家及大城市儿童超重和肥胖发病率持续上升，一些发展中国，包括我国及农村儿童超重和肥胖发生率也有增加趋势，在我国部分城市学龄期儿童超重和肥胖已高达 10% 以上。

【病因】

1. 能量摄入过多 是肥胖的主要原因，过去几十年，食物的种类和消费发生巨大变化，快餐、膨化食品、煎炸类食品、烧烤类食品、含糖饮料、零食摄入增多，饮食不均衡，脂肪摄入过多，多余的能量转化为脂肪贮存体内，导致儿童肥胖。另外孕母摄入过多，选择性剖宫产兴起，巨大儿出生增加，导致早期超重和肥胖增多。

2. 活动量过少 电子产品的流行、久坐（玩电脑、游戏机以及看电视等）活动过少和缺乏适当的体育锻炼是引发肥胖症的重要因素，即使摄食不多，也可引起肥胖。肥胖儿童大多不喜爱运动，形成恶性循环。

3. 遗传因素 与环境因素相比较，遗传因素对肥胖的作用更大。目前研究认为，人类肥胖与 600 多个基因、标志物和染色体区域有关。肥胖的家族性与多基因遗传有关。双亲均肥胖的后代发生肥胖者高达 70%~80%；双亲之一肥胖者，后代肥胖发生率约为 40%~50%；双亲正常的后代发生肥胖者仅 10%~14%。

4. 其他 如进食过快，或饱食中枢和饥饿中枢调节失衡以致多食；精神创伤（如亲人病故或学习成绩低下）以及心理异常等因素亦可致儿童过量进食。

【病理生理】

引起肥胖的原因为脂肪细胞数目增多或体积增大。人体脂肪细胞数量的增多主要在出生前 3 个月、生后第 1 年和 11~13 岁三个阶段，若肥胖发生在这三个时期，即可引起脂肪细胞数目增多性肥胖，治疗较困难且易复发；而不在此脂肪细胞增多时期发生的肥胖，脂肪细胞体积增大而数目正常，治疗较易奏效。肥胖患儿可有下列代谢及内分泌改变。

笔记

1. 体温调节与能量代谢　肥胖儿对外界体温的变化反应较不敏感，用于产热的能量消耗较正常儿少，使肥胖儿有低体温倾向。

2. 脂类代谢　肥胖儿常伴有血浆甘油三酯、胆固醇、极低密度脂蛋白（VLDL）及游离脂肪酸增加，但高密度脂蛋白（HDL）减少。故以后易并发动脉硬化、冠心病、高血压、胆石症等疾病。

3. 蛋白质代谢　肥胖者嘌呤代谢异常，血尿酸水平增高，易发生痛风症。

4. 内分泌变化　内分泌变化在肥胖小儿较常见。

（1）甲状腺功能的变化：总 T_4、游离 T_4、总 T_3、游离 T_3 等均正常，下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴也正常，但发现 T_3 受体减少，被认为是产热减少的原因。

（2）甲状旁腺激素及维生素 D 代谢：肥胖儿血清 PTH 水平升高，25-(OH)D_3 及 24,25-(OH)$_2D_3$ 水平也增高，可能与肥胖的骨质病变有关。

（3）生长激素水平的变化：肥胖儿血浆生长激素减少；睡眠时生长激素分泌高峰消失；在低血糖或精氨酸刺激下，生长激素分泌反应迟钝。但肥胖儿 IGF-1 分泌正常，胰岛素分泌增加，对生长激素的减少起到了代偿作用，故患儿无明显生长发育障碍。

（4）性激素的变化：女性肥胖患者雌激素水平增高，可有月经不调和不孕；男性患者因体内脂肪将雄激素芳香化转变为雌激素，雌激素水平增高，可有轻度性功能低下、阳痿，但不影响睾丸发育和精子形成。

（5）糖皮质激素：肥胖患儿尿 17- 羟类固醇、17- 酮类固醇及皮质醇均可增加，但血浆皮质醇正常或轻度增加，昼夜规律存在。

（6）胰岛素与糖代谢的变化：肥胖者有高胰岛素血症的同时又存在胰岛素抵抗，致糖代谢异常，可出现糖耐量减低或糖尿病。

【临床表现】

肥胖可发生于任何年龄，但最常见于婴儿期、5~6 岁和青春期，且男童多于女童。患儿食欲旺盛且喜吃甜食和高脂肪食物。明显肥胖儿童常有疲劳感，用力时气短或腿痛。严重肥胖者由于脂肪的过度堆积限制了胸廓和膈肌运动，使肺通气量不足、呼吸浅快，故肺泡换气量减少，造成低氧血症、气急、发绀、红细胞增多、心脏扩大或出现充血性心力衰竭甚至死亡，称肥胖 - 换氧不良综合征（Pickwickian syndrome）。

体格检查可见患儿皮下脂肪丰满，但分布均匀，腹部膨隆下垂。严重肥胖者可因皮下脂肪过多，使胸腹、臀部及大腿皮肤出现皮纹；因体重过重，走路时双下肢负荷过重可致膝外翻和扁平足。女孩胸部脂肪堆积应与乳房发育相鉴别，后者可触到乳腺组织硬结。男性肥胖儿因大腿内侧和会阴部脂肪堆积，阴茎可隐匿在阴阜脂肪垫中而被误诊为阴茎发育不良。

肥胖小儿性发育常较早，故最终身高常略低于正常小儿。由于怕被别人讥笑而不愿与其他小儿交往，故常有心理上的障碍，如自卑、胆怯、孤独等。

【实验室检查】

肥胖儿童常规应检测血压、糖耐量、血糖、腰围、高密度脂蛋白（HDL）、低密度脂蛋白（LDL）、甘油三酯、胆固醇等指标，根据肥胖的不同程度可能出现其中某些指标的异常，严重的肥胖儿童肝脏超声波检查常有脂肪肝。

【诊断】

2 岁以上儿童肥胖诊断标准有两种，一种是年龄的体质指数（body mass index，BMI），BMI 是指体重（kg）/ 身长的平方（m^2），当儿童的 BMI 在 P_{85}~P_{95} 为超重，超过 P_{95} 为肥胖；另一种方法是用身高（身长）的体重评价肥胖，当身高（身长）的体重在 P_{85}~P_{97} 为超重，>P_{97} 为肥胖。

【鉴别诊断】

1. 伴肥胖的遗传性疾病

（1）Prader-Willi 综合征：呈周围型肥胖体态、身材矮小、智能低下、手脚小、肌张力低、外生殖

笔记

器发育不良。本病可能与位于15q12的SNRPN基因缺陷有关。

(2) Laurence-Moon-Biedl综合征:周围型肥胖、智能轻度低下、视网膜色素沉着、多指趾、性功能减低。

(3) Alstrom综合征:中央型肥胖、视网膜色素变性、失明、神经性耳聋、糖尿病。

2. 伴肥胖的内分泌疾病

(1) 肥胖生殖无能症(Fröhlich syndrome):本症继发于下丘脑及垂体病变,其体脂主要分布在颈、颏下、乳房、下肢、会阴及臀部,手指、足趾显得纤细、身材矮小,第二性征延迟或不出现。

(2) 其他内分泌疾病:如肾上腺皮质增生症、甲状腺功能减退症、生长激素缺乏症等,虽有皮脂增多的表现,但均各有其特点,故不难鉴别。

【治疗】

肥胖症的治疗原则是减少产热能性食物的摄入和增加机体对热能的消耗,使体内脂肪不断减少,体重逐步下降。饮食疗法和运动疗法是两项最主要的措施,药物治疗效果不很肯定,外科手术治疗的并发症严重,不宜用于小儿。

1. 饮食疗法 鉴于小儿正处于生长发育阶段以及肥胖治疗的长期性,故多推荐低脂肪、低糖类和高蛋白、高微量营养素、适量纤维素食谱。低脂饮食可迫使机体消耗自身的脂肪储备,但也会使蛋白质分解,故需同时供应优质蛋白质。糖类分解成葡萄糖后会强烈刺激胰岛素分泌,从而促进脂肪合成,故必须适量限制。适量纤维素食物的体积在一定程度上会使患儿产生饱腹感,新鲜水果和蔬菜富含多种维生素和纤维素,且热能低,故应鼓励其多吃体积大而热能低的蔬菜类食品,其纤维还可减少糖类的吸收和胰岛素的分泌,并能阻止胆盐的肠肝循环,促进胆固醇排泄,且有一定的通便作用。萝卜、胡萝卜、青菜、黄瓜、番茄、莴苣、苹果、柑橘、竹笋等均可选择。

良好的饮食习惯对减肥具有重要作用,如避免不吃早餐或晚餐过饱,不吃夜宵,不吃零食,减慢进食速度、细嚼慢咽等。不要经常用食物对儿童进行奖励;父母、兄弟姐妹及同伴建立平衡膳食、健康饮食习惯,多尝试新食物。

2. 运动疗法 适当的运动能促使脂肪分解,减少胰岛素分泌,使脂肪合成减少,蛋白质合成增加,促进肌肉发育。肥胖小儿常因动作笨拙和活动后易累而不愿锻炼,可鼓励和选择患儿喜欢和有效易于坚持的运动,如晨间跑步、散步、做操等,每天坚持至少运动30分钟,活动量以运动后轻松愉快、不感到疲劳为原则;尤其注意饭后不要立刻坐下来看电视,提倡饭后参加家务和散步,运动要循序渐进,不要求之过急。如果运动后疲惫不堪、心慌气促以及食欲大增均提示活动过度。

3. 药物治疗 一般不主张用药,苯丙胺类和马吲哚类等食欲抑制剂以及甲状腺素等增加消耗类药物对儿童均应慎用。

【预防】

1. 加强健康教育,保持平衡膳食,增加运动。

2. 儿童肥胖预防从孕期开始,世界卫生组织建议,预防儿童肥胖应从胎儿期开始,肥胖的预防是全社会的责任(表5-13)。

表5-13 儿童肥胖预防建议

妊娠期	1. 孕前体质指数在正常范围
	2. 不吸烟
	3. 保持可耐受的适度运动
	4. 妊娠糖尿病时,进行精确的血糖控制
产后及婴儿期	1. 至少母乳喂养3个月
	2. 推迟引入固体食物和甜食(液体)

笔记

续表

家庭	1. 固定家庭吃饭的地点和时间
	2. 不要忽略进餐，尤其是早餐
	3. 吃饭时不看电视
	4. 使用小盘子，并使餐具远离餐桌
	5. 避免不必要的甜或油腻的食物和饮料
	6. 搬走儿童卧室中的电视机，限制看电视和玩游戏的时间
学校	1. 排除糖果和饼干销售的募捐活动
	2. 检查自动售货机的物品，并替换成健康的物品
	3. 安装饮水机
	4. 对老师进行基础营养与体力活动益处的教育
	5. 儿童从幼儿园到高中均进行适宜的饮食与生活方式教育
	6. 制订体育教育的最低标准，包括每周 2~3 次，每次 30~45 分钟强度的运动
	7. 鼓励"走学儿童"，1 个成人带领儿组儿童走路上学
社区	1. 为各年龄段儿童增加家庭活动和游乐设施
	2. 不鼓励使用电梯和自动人行道
	3. 提供如何购物及准备更健康的因文化不同食物不同的信息
卫生保健人员	1. 解释生物因素和遗传因素对肥胖的影响
	2. 给予儿童年龄的体重预期值
	3. 把肥胖列为一种疾病、促进对肥胖的认识，医疗报销，并乐意及有能力提供治疗
企业	1. 针对儿童，提供适合儿童年龄的食物营养标签（如浅红或浅绿色食物，大小）
	2. 鼓励儿童为了玩必须运动的交互式视屏游戏的营销
	3. 请名人为儿童的健康食品做广告，促进儿童吃早餐及规律进食
政府和监督机构	1. 定义肥胖为疾病
	2. 寻找新的途径来资助健康生活方式项目（比如食品 / 饮料税收的收入）
	3. 政府补贴计划，促进新鲜水果和蔬菜的消费
	4. 提供财政激励措施，鼓励企业生产更多的健康产品，并对消费者进行产品内容教育
	5. 提供财政激励措施，鼓励学校发起体育创新活动及建立营养项目
	6. 允许税前扣除减重和锻炼计划的成本
	7. 为城市规划员提供建立自行车、慢跑和步行道路的基金
	8. 禁止针对学龄前期儿童的快餐食品的广告，并限制针对学龄儿童的广告

第六节 维生素营养障碍

一、维生素 A 缺乏症

维生素 A 缺乏症（vitamin A deficiency disorder，VAD）是指机体所有形式和任何程度的维生素 A 不足的表现，包括临床型维生素 A 缺乏、亚临床型维生素 A 缺乏及可疑亚临床型维生素 A 缺乏（或边缘型维生素 A 缺乏）。临床型维生素 A 缺乏表现为经典的皮肤角化过度和眼干燥症；边缘型和亚临床型维生素 A 缺乏无特异表现，主要与反复呼吸道感染、腹泻和贫血等广泛影响有关，增加婴幼儿的发病率和死亡率。

维生素 A 缺乏症是全球范围内最普遍存在的公共卫生营养问题，大约有 1.27 亿学龄前儿童为维生素 A 缺乏，其中 440 万患有一定程度的眼干燥症，发展中国家有 720 万孕妇为维生素

笔记

A缺乏，1350万为边缘型维生素A缺乏；每年有600多万孕妇发生夜盲症。我国学龄前儿童维生素A缺乏约为9%~11%，边缘型维生素A缺乏约为30%~40%。维生素A缺乏症是联合国千年发展目标重点消灭的疾病之一。

【吸收与代谢】

1. 维生素A的来源 维生素A是指具有全反式视黄醇生物活性的一组类视黄醇物质，包括视黄醇（retinol）、视黄醛（retinal）、视黄酯（retinyl ester）及视黄酸（retinoic acid，RA），视黄酸是维生素A在体内发生多种生理作用的重要活性形式。维生素A主要有两大来源，一类是动物性食物的视黄醇，如在乳类、蛋类和动物内脏中含量丰富；另一类是植物类食物，如能成为维生素A原的类胡萝卜素（carotenoid），其中β-胡萝卜素具有的维生素A活性最高，在深色蔬菜和水果中含量丰富，其在肠道转化为维生素A的比例是6∶1，（近期研究转化率可能在12~20∶1）。维生素A和β-胡萝卜素皆为脂溶性，其消化吸收的机制与脂类相同（图5-2）。

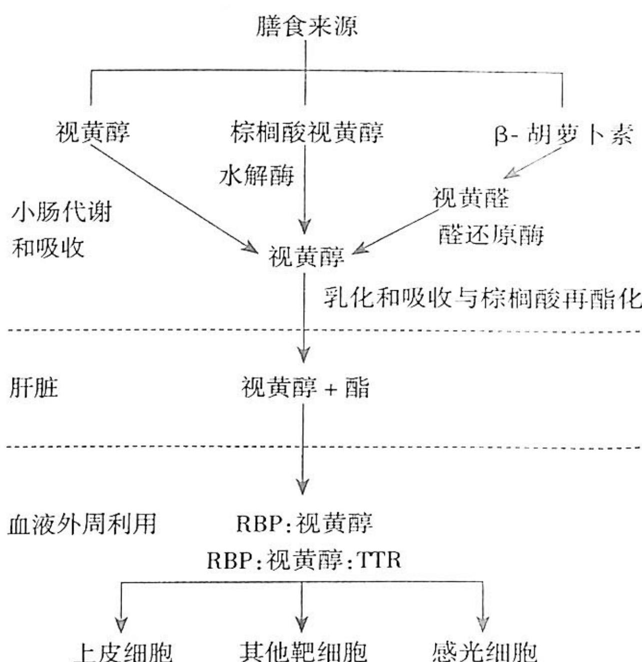


图5-2 维生素A肠道吸收及代谢的分子机制

2. 维生素A的转运 维生素A在小肠细胞吸收，与乳糜微粒结合，通过淋巴系统入血，转运到肝脏，再酯化为棕榈酸酯储存在星状细胞。当周围靶组织需要时，肝脏中的维生素A酯经酯酶水解为视黄醇，与肝脏合成的视黄醇结合蛋白（retinol- binding protein，RBP）结合，再与血浆中的转甲状腺素蛋白（TTR）结合形成复合体，以减少视黄醇从肾小球滤过。

3. 维生素A的核受体 上述复合体与靶细胞上的RBP受体相结合，将视黄醇释放入靶细胞转变为视黄酸，视黄酸与其细胞核膜的特异性受体视黄酸核受体（retinoic acid receptor，RAR）和类视黄醇核受体（retinoids X receptor，RXR）相结合，上调或抑制几百种基因的表达，视黄酸作为核激素发挥作用。

【生理功能和病理改变】

1. 构成视觉细胞内的感光物质 眼部对维生素A缺乏特别敏感，位于视网膜上视杆细胞的11-顺式视黄醛与视蛋白结合，形成与感受暗光有关的视紫红质；当光线照射到视网膜时，发生一系列复杂的生物化学反应，导致神经冲动。在此过程中，除了消耗能量和酶外，还有部分视黄醛变成视黄醇被排泄，所以必须不断地补充维生素A，才能维持正常视觉过程。

2. 影响上皮稳定性、完整性 维生素A缺乏导致上皮组织内的黏液分泌细胞被角蛋白生成细胞替代，这种改变导致皮肤、眼结膜和角膜干燥。维生素A能调节糖蛋白和黏多糖等化合物有关的酶表达，最后导致严重的眼干燥症和角膜溃疡。缺乏的初期病理改变是上皮组织的干燥，继而形成过度角化变性和腺体分泌减少。这种变化累及全身上皮组织，尤其是呼吸道、消化道和泌尿道。

3. 促进生长发育和维护生殖功能 维生素A通过细胞的RNA、DNA的合成及生长激素的分泌而影响生长发育，还影响正常精子发生和胎盘发育。

4. 维持和促进免疫功能 维生素A以其特定的途径参与维持机体的免疫活性，帮助机体维护淋巴细胞库，参与维护T细胞介导的免疫反应，促进免疫细胞产生抗体的能力，促进T淋巴细胞产生某些细胞因子。维生素A缺乏通过影响免疫细胞内视黄酸受体的表达相应下降而影

笔记

响机体的免疫功能。

5. **影响造血**　维生素A缺乏可能主要影响铁的转运和贮存，影响红系造血，从而引起贫血。

【病因】

1. **原发性因素**　维生素A缺乏在5岁以下儿童中的发生率远高于成人，其主要原因是维生素A和胡萝卜素都很难通过胎盘进入胎儿体内，因此新生儿血清和肝脏中的维生素A水平明显低于母体，如在出生后不能得到充足的维生素A补充则极易出现维生素A缺乏症。

2. **消化吸收**　维生素A为脂溶性维生素，它和胡萝卜素在小肠的消化吸收都依靠胆盐的帮助，膳食中脂肪含量与它们的吸收有密切的联系。膳食中脂肪含量过低，胰腺炎或胆石症引起胆汁和胰腺酶分泌减少，一些消化道疾病，如急性肠炎、粥样泻等造成胃肠功能紊乱都可以影响维生素A和胡萝卜素的消化和吸收。

3. **储存利用**　任何影响肝脏功能的疾病都会影响维生素A在体内的储存量，造成维生素A缺乏。一些消耗性传染病，尤其是儿童中的麻疹、猩红热、肺炎和结核病等都会使体内的维生素A存储消耗殆尽，摄入量则往往因食欲不振或消化功能紊乱而明显减少，两者的综合结果势必导致维生素A缺乏症的发生。

【临床表现】

维生素A缺乏症的临床表现与其缺乏的阶段和程度有密切关系（图5-3），在边缘型维生素A缺乏和亚临床缺乏阶段主要表现为非特异的临床表现，如感染增加和贫血等，在重度缺乏阶段才表现为维生素A缺乏的经典表现——眼干燥症。

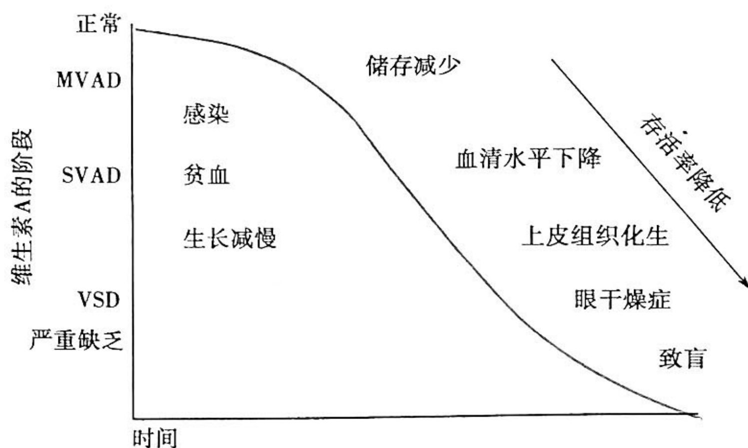


图5-3　维生素A缺乏的表现图

1. **眼部表现**　眼部的症状和体征是维生素A缺乏症经典的或最早被认识到的表现。夜盲或暗光中视物不清最早出现，持续数周后，开始出现眼干燥症的表现，外观眼结膜、角膜干燥，失去光泽，自觉痒感，泪减少，眼部检查可见结膜近角膜边缘处干燥起皱褶，角化上皮堆积形成泡沫状白斑，称结膜干燥斑或毕脱斑（Bitot's spots）。继而角膜发生干燥、混浊、软化，自觉畏光、眼痛，常用手揉搓眼部导致感染。严重时可发生角膜溃疡、坏死，引起穿孔，虹膜、晶状体脱出，导致失明。

2. **皮肤表现**　开始时仅感皮肤干燥、易脱屑，有痒感，渐至上皮角化增生，汗液减少，角化物充塞毛囊形成毛囊丘疹。检查触摸皮肤时有粗砂样感觉，以四肢伸面、肩部为多，可发展至颈背部甚至面部。毛囊角化引起毛发干燥，失去光泽，易脱落，指（趾）甲变脆易折、多纹等。

3. **生长发育障碍**　严重缺乏时表现为身高落后，牙齿釉质易剥落，失去光泽，易发生龋齿。

4. **感染易感性增高**　在维生素A亚临床或可疑亚临床缺乏阶段，免疫功能低下就已存在，主要表现为反复呼吸道和消化道感染，且易迁延不愈，增加疾病发病率和死亡率，尤其是6个月以上和2岁以下儿童。这是当前重视对亚临床型或可疑亚临床型维生素A缺乏干预的重要原因。

5. **贫血**　维生素A缺乏时会出现贮存铁增加、外周血血清铁降低、类似于缺铁性贫血的小细胞低色素性贫血。

【诊断】

1. **临床诊断**　长期动物性食物摄入不足，有各种消化道疾病或慢性消耗性疾病史，急性传

笔记

染病史等情况下应高度警惕维生素 A 缺乏症。如出现夜盲或眼干燥症等眼部特异性表现以及皮肤的症状和体征，即可临床诊断。

2. 实验室诊断

(1) 血浆视黄醇：视黄醇是血浆维生素 A 的主要形式，是维生素 A 缺乏分型的重要依据，血浆维生素 A 低于 0.7μmol/L 诊断为维生素 A 缺乏，如伴特异的眼干燥症为临床型维生素 A 缺乏，这时血浆维生素 A 一般低于 0.35μmol/L；如无特异的眼干燥症则为亚临床型；血浆维生素 A 在 0.7~1.05μmol/L 之间诊断为可疑亚临床型维生素 A 缺乏或边缘型维生素 A 缺乏，与增加儿童发病率和死亡率等密切相关。

(2) 相对剂量反应(RDR)相对剂量反应试验原理在于视黄醇不足时，游离状态的 RBP 滞留在肝脏，补充视黄醇以后，结合状态的视黄醇结合蛋白被释放到血液循环，在给予测定剂量时，从肝脏释放的视黄醇的数量与其肝脏贮存量已经排空的程度成正比，达到间接测定体内贮存量的目的。

其方法是在空腹时采集静脉血(A0)，然后口服视黄醇制剂 450μg，5 小时后再次采集静脉血(A5)，测定两次血浆中维生素 A 的水平并按公式(如下)计算 RDR 值，如 RDR 值大于 20% 为阳性，表示存在亚临床型维生素 A 缺乏。

$$RDR(\%)=(A5-A0)/A5\times 100\%$$

(3) 血浆视黄醇结合蛋白(RBP)测定：与血清维生素 A 有比较好的相关性，低于 23.1mg/L 有维生素 A 缺乏的可能，但在感染、蛋白质 - 能量营养不良时亦可降低，可同时检查 C- 反应蛋白(CRP)。

(4) 尿液脱落细胞检查：加 1% 甲紫于新鲜中段尿中，摇匀计数尿中上皮细胞，如无泌尿道感染，超过 3 个 /mm^3 为异常，有助于维生素 A 缺乏的诊断，找到角化上皮细胞具有诊断意义。

(5) 暗适应检查：用暗适应计和视网膜电流变化检查，如发现暗光视觉异常有助于诊断。

有明确摄入不足或消耗增加的病史，以及明显的维生素 A 缺乏的临床表现者即可作出临床诊断，进行治疗。实验室检查结果表明血清维生素 A 低于正常水平则有助于确诊和疗效随访。边缘型维生素 A 缺乏往往没有特异的临床表现，其诊断主要依靠实验室检查和流行病学资料。

【治疗】

无论临床症状严重与否，甚或是无明显症状的边缘型和亚临床型维生素 A 缺乏，都应该尽早进行维生素 A 的补充治疗，因为多数病理改变经治疗后都可能逆转而恢复。

1. 调整饮食、去除病因 提供富含维生素 A 的动物性食物或含胡萝卜素较多的深色蔬菜，有条件的地方也可以采用维生素 A 强化的食品，如婴儿的配方奶粉和辅食等。此外，应重视原发病的治疗。

2. 维生素 A 制剂治疗 具体见表 5-14。1 视黄醇当量 =1μg 视黄醇 =3.3IU 维生素 A。

表 5-14 常规与年龄相适宜的预防与治疗性维生素 A 大剂量补充建议

年龄	治疗性 *	预防性	频 率
<6 月龄	50 000IU	50 000IU	在 10 周龄、14 周龄和 16 周龄接种及脊髓灰质炎疫苗接种时
6~11 月龄	100 000IU	100 000IU	每 4~6 个月 1 次
>1 岁	200 000IU	200 000IU	每 4~6 个月 1 次
妇女	200 000IU#	400 000IU	产后 6 周内

注：*，同年龄段人群，眼干燥症确诊后立即给予单剂量，24 小时后再给予 1 次，2 周后再给予 1 次；确诊为麻疹的立即给予单剂量，24 小时后再给予 1 次；蛋白质 - 能量营养不良确诊时给予单剂量，此后每日补充维持需要量的补充量。#，育龄期妇女(13~49 岁)确诊为活动性角膜损害的立即补充维生素 A 200 000IU，24 小时后再给予 1 次，2 周后再给予 1 次；轻度眼部体征[夜盲和(或)毕脱斑]的育龄期妇女补充维生素 A 10 000IU/d 或每周 25 000IU，至少 3 个月

笔记

3. 眼局部治疗　除全身治疗外，对比较严重的维生素 A 缺乏症患者常需眼的局部治疗。为预防结膜和角膜发生继发感染，可采用抗生素眼药水（如 0.25% 氯霉素）或眼膏（如 0.5% 红霉素）治疗，每日 3~4 次，可减轻结膜和角膜干燥不适。如果角膜出现软化和溃疡时，可采用抗生素眼药水与消毒鱼肝油交替滴眼，约 1 小时 1 次，每日不少于 20 次。治疗时动作要轻柔，勿压迫眼球，以免角膜穿孔，虹膜、晶状体脱出。

【预防】

1. 健康教育　平时注意膳食的营养平衡，如果经常食用富含维生素 A 的动物性食物和深色蔬菜和水果，一般不会发生维生素 A 缺乏。小年龄儿童是预防维生素 A 缺乏的主要对象，孕妇和乳母应多食上述食物，以保证新生儿和乳儿有充足的维生素 A 摄入。母乳喂养优于人工喂养，人工喂养婴儿应尽量选择维生素 A 强化的乳方。

2. 预防性干预　见表 5-14。

【附】 维生素 A 过多症和胡萝卜素血症

维生素 A 摄入过多可以引起维生素 A 过多症，分为急性和慢性两种。维生素 A 过量会降低细胞膜和溶酶体膜的稳定性，导致细胞膜受损，组织酶释放，引起皮肤、骨骼、脑、肝等多种脏器组织病变。脑受损可使颅压增高；骨组织变性引起骨质吸收、变形、骨膜下新骨形成、血钙和尿钙都上升；肝组织受损则引起肝脏肿大，肝功能改变。

1. 急性维生素 A 过多症　成人一次剂量超过 30 万~100 万 IU，儿童一次剂量超过 30 万 IU 即可能发生急性中毒。从曾发生的急性维生素 A 过多症病例看，成人多为大量食用富含维生素 A 的食物，如北极熊、鲨鱼和鳕鱼等的肝而发生中毒，儿童则多因意外服用大量维生素 AD 制剂引起。

临床表现在摄入后 6~8 小时，至多在 1~2 天内出现。主要有嗜睡或过度兴奋，头痛、呕吐等高颅压症状，12~20 小时后出现皮肤红肿，继而脱皮，以手掌、脚底等厚处最为明显，数周后方恢复正常。婴幼儿以高颅压为主要临床特征，囟门未闭者可出现前囟隆起。脑脊液检查压力增高，细胞数正常，蛋白质量偏低，糖正常。血浆维生素 A 水平剧增，可达 500μg/L 以上（正常成人 100~300μg/L）。

2. 慢性维生素 A 过多症　多因不遵医嘱长期摄入过量维生素 A 制剂引起。从已发生的病案看，成人每天摄入 8 万~10 万 IU，持续半年；或每天 3 万~4 万 IU，超过 8 年可引起慢性中毒。婴幼儿每天摄入 5 万~10 万 IU，超过 6 个月即可引起慢性中毒；也有报道每天仅服 2.5 万 IU，1 个月即出现中毒症状。这种情况常见于采用口服鱼肝油制剂治疗维生素 D 缺乏性佝偻病时，由于许多鱼肝油制剂既含有维生素 D，又含有维生素 A，当口服途径使用较大治疗剂量的维生素 D 时极易造成维生素 A 的过量。

临床表现不似急性维生素 A 过多症那样迅速出现高颅压和皮肤损害的症状及体征。成人慢性维生素 A 过多症首先出现的常是胃纳减退、体重下降，继而有皮肤干燥、脱屑、皲裂、毛发干枯、脱发、齿龈红肿、唇干裂和鼻出血等皮肤黏膜损伤现象，以及长骨肌肉连接处疼痛伴肿胀，体格检查可见贫血、肝脾肿大。X 线检查长骨可见骨皮质增生，骨膜增厚。脑脊液检查可有压力增高。肝功能检查可出现转氨酶升高，严重者可出现肝硬化表现。有时可见血钙和尿钙升高。

根据过量摄入维生素 A 的病史、临床表现、血浆维生素 A 浓度明显升高以及 X 线检查等其他实验室检查结果，对于急、慢性维生素 A 过多症的诊断并不困难。慢性维生素 A 过多症的早期临床表现可能只是个别症状或体征，容易误诊，应注意同佝偻病、坏血病等鉴别。

维生素 A 过多症一旦确诊，应立即停止服用维生素 A 制剂和含维生素 A 的食物。急性维生素 A 过多症的症状一般在 1~2 周内消失，骨骼改变也逐渐恢复，但较缓慢，约需 2~3 个月。一般不需其他治疗。高颅压引起的反复呕吐以及因此发生的水和电解质紊乱应给予对症治疗。

笔记

本病预后良好，个别病程长、病情严重者可留下身材矮小后遗症。

3. 胡萝卜素血症 因摄入富含胡萝卜素的食物（如胡萝卜、南瓜、橘子等）过多，以致大量胡萝卜素不能充分迅速在小肠黏膜细胞中转化为维生素 A 而引起。虽然摄入的 β- 胡萝卜素在体内可转化为维生素 A，但其吸收率只有 1/3，而吸收的胡萝卜素只有一半可以转化为维生素 A，所以胡萝卜素的摄入量最后仅有 1/20~1/12 发挥维生素 A 的作用，故大量摄入的胡萝卜素一般不会引起维生素 A 过多症，但可以使血中胡萝卜素水平增高，发生胡萝卜素血症。血清胡萝卜素含量明显升高，可达 4.7~9.3μmol/L（正常为 1.9~2.7μmol/L），致使黄色素沉着在皮肤内和皮下组织内，表现为皮肤黄染，以鼻尖、鼻唇皱襞、前额、手掌和足底部位明显，但巩膜无黄染。停止大量食入富含胡萝卜素的食物后，胡萝卜素血症可在 2~6 周内逐渐消退，一般没有生命危险。不需特殊治疗。

二、营养性维生素 D 缺乏

（一）营养性维生素 D 缺乏性佝偻病（rickets of vitamin D deficiency）

营养性维生素 D 缺乏是引起佝偻病的最主要的原因，是由于儿童体内维生素 D 不足导致钙和磷代谢紊乱、生长着的长骨干骺端生长板和骨基质矿化不全，表现为生长板变宽和长骨的远端周长增大，在腕、踝部扩大及软骨关节处呈串珠样隆起、软化的骨干受重力作用及肌肉牵拉出现畸形等。

维生素 D 除对骨质矿化的重要作用外，目前国际和我国均十分重视维生素 D 对全身的营养作用。在 20 世纪，北欧和美国佝偻病发病率很高，后来作为公共卫生问题常规给婴幼儿补充维生素 D 使其发病率明显下降，但目前在发展中国家仍然是一个重要问题，我国婴幼儿，特别是小婴儿是高危人群，北方佝偻病患病率高于南方。近年来，随着社会经济文化水平的提高，我国营养性维生素 D 缺乏性佝偻病发病率逐年降低，病情也趋向轻度。

【维生素 D 的生理功能和代谢】

维生素 D 已被证明是体内钙内稳态（homeostasis）的最重要的生物调节因子之一。

1. 维生素 D 的来源 维生素 D 是一组具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物（secosteroids），包括维生素 D_2（麦角骨化醇，ergocalciferol）和维生素 D_3（胆骨化醇，cholecalciferol）两者。前者存在于植物中，后者系由人体或动物皮肤中的 7- 脱氢胆固醇经日光中紫外线的光化学作用转变而成，是体内维生素的主要来源。

婴幼儿体内维生素 D 来源有三个途径。

（1）母体 - 胎儿的转运：胎儿可通过胎盘从母体获得维生素 D，胎儿体内 25-(OH)D_3 的贮存可满足生后一段时间的生长需要。早期新生儿体内维生素 D 的量与母体的维生素 D 的营养状况及胎龄有关。

（2）食物中的维生素 D：天然食物含维生素 D 很少，母乳含维生素 D 少，谷物、蔬菜、水果不含维生素 D，肉和白鱼含量很少。但配方奶粉和米粉摄入足够量，婴幼儿可从这些强化维生素 D 的食物中获得充足的维生素 D。

（3）皮肤的光照合成：是人类维生素 D 的主要来源。人类皮肤中的 7- 脱氢胆骨化醇(7-DHC)是维生素 D 生物合成的前体，经日光中紫外线照射（波长 290~320nm）变为胆骨化醇，即内源性维生素 D_3。皮肤产生维生素 D_3 的量与日照时间、波长、暴露皮肤的面积有关。皮肤的光照合成是儿童和青少年维生素 D 的主要来源。

2. 维生素 D 的转运 食物中的维生素 D_2 在胆汁的作用下，在小肠刷状缘经淋巴管吸收。皮肤合成的维生素 D_3 直接吸收入血。维生素 D_2 和维生素 D_3 在人体内都没有生物活性，它们被摄入血液循环后与血浆中的维生素 D 结合蛋白（DBP）相结合后转运到肝脏。维生素 D 在体内必须经过两次羟化作用后才能发挥生物效应。首先经肝细胞发生第一次羟化，生成 25- 羟维生素

笔记

D_3 [25-(OH)D_3],这个过程受饮食维生素 D、25-(OH)D_3 和 1,25-(OH)$_2D_3$ 的负调节。25-(OH)D_3 是循环中维生素 D 的主要形式。循环中的 25-(OH)D_3 与 α-球蛋白结合被运载到肾脏,在近端肾小管上皮细胞线粒体中的 1-α 羟化酶的作用下再次羟化,生成有很强生物活性的 1,25-二羟维生素 D,即 1,25-(OH)$_2D_3$。1,25-(OH)$_2D_3$ 被认为是一种类固醇激素,通过其核受体发挥调节基因表达的作用。

3. 维生素 D 的生理功能　从肝脏释放入血液循环中的 25-(OH)D_3 浓度较稳定,可反映体内维生素 D 的营养状况,正常的含量为 11~60ng/ml,25-(OH)D_3 虽有一定的生物活性,但在生理浓度范围内作用较弱,可动员骨钙入血,抗佝偻病的生物活性较低。

在正常情况下,血液循环中的 1,25-(OH)$_2D_3$ 主要与 DBP 结合,对靶细胞发挥其生物效应。1,25-(OH)$_2D_3$ 是维持钙、磷代谢平衡的主要激素之一,主要通过作用于靶器官(肠、肾、骨)而发挥其抗佝偻病的生理功能:①促小肠黏膜细胞合成一种特殊的钙结合蛋白(CaBP),增加肠道钙的吸收,磷也伴之吸收增加,1,25-(OH)$_2D_3$ 可能有直接促进磷转运的作用;②增加肾近曲小管对钙、磷的重吸收,特别是磷的重吸收,提高血磷浓度,有利于骨的矿化作用;③对骨骼钙的动员:与甲状旁腺协同使破骨细胞成熟,促进骨重吸收,旧骨中钙盐释放入血;另一方面刺激成骨细胞促进骨样组织成熟和钙盐沉积。

目前研究进展认为,1,25-(OH)$_2D_3$ 不仅与矿物质代谢有关,同时在许多分化和增殖的细胞中也发挥多方面的重要作用,包括造血系统、角化细胞及分泌甲状旁腺激素和胰岛素的细胞。此外许多类型的癌细胞(包括乳腺和前列腺癌细胞)也是维生素 D 的靶细胞。

4. 维生素 D 代谢的调节

(1) 自身反馈作用:正常情况下,维生素 D 的合成与分泌是依据机体需要受血中 25-(OH)D_3 的浓度自行调节,即生成的 1,25-(OH)$_2D_3$ 的量达到一定水平时,可抑制 25-(OH)D_3 在肝内羟化、1,25-(OH)$_2D_3$ 在肾内羟化的过程。

(2) 血钙、磷浓度与甲状旁腺、降钙素调节:肾脏生成 1,25-(OH)$_2D_3$ 间接受血钙浓度调节。当血钙过低时,甲状旁腺激素(PTH)分泌增加,PTH 刺激肾脏 1,25-(OH)$_2D_3$ 合成增多;PTH 与 1,25-(OH)$_2D_3$ 共同作用于骨组织,使破骨细胞活性增加,降低成骨细胞活性,骨重吸收增加,骨钙释放入血,使血钙升高,以维持正常的生理功能。血钙过高时,降钙素(CT)分泌,抑制肾小管羟化生成 1,25-(OH)$_2D_3$。血磷降低可直接促进 1,25-(OH)$_2D_3$ 的增加,高血磷则抑制其合成。

【病因】

1. 围生期维生素 D 不足　母亲妊娠期,特别是妊娠后期维生素 D 营养不足,如母亲严重营养不良、肝肾疾病、慢性腹泻,以及早产、双胎均可使得婴儿体内维生素 D 贮存不足。

2. 日照不足　因紫外线不能通过玻璃窗,婴幼儿被长期过多的留在室内活动,使内源性维生素 D 生成不足。大城市高大建筑可阻挡日光照射,大气污染,如烟雾、尘埃可吸收部分紫外线。气候的影响,如冬季日照短,紫外线较弱,亦可影响部分内源性维生素 D 的生成。

3. 生长速度快,需要增加　如早产及双胎婴儿生后生长发育快,需要维生素 D 多,且体内贮存的维生素 D 不足。婴儿早期生长速度较快,也易发生佝偻病。重度营养不良婴儿生长迟缓,发生佝偻病者不多。

4. 食物中补充维生素 D 不足　因天然食物中含维生素 D 少,即使纯母乳喂养,婴儿若户外活动少亦易患佝偻病。

5. 疾病影响　胃肠道或肝胆疾病影响维生素 D 的吸收,如婴儿肝炎综合征、慢性腹泻等;肝、肾严重损害可致维生素 D 羟化障碍,1,25-(OH)$_2D_3$ 生成不足而引起佝偻病。长期服用抗惊厥药物可使体内维生素 D 不足,如苯妥英钠、苯巴比妥,可刺激肝细胞微粒体的氧化酶系统活性增加,使维生素 D 和 25-(OH)D_3 加速分解为无活性的代谢产物。糖皮质激素有对抗维生素 D 对钙的转运的作用。

笔记

【发病机制】

维生素 D 缺乏性佝偻病可以看成是机体为维持血钙水平而对骨骼造成的损害。长期严重维生素 D 缺乏造成肠道吸收钙、磷减少和低血钙症，以致甲状旁腺功能代偿性亢进，PTH 分泌增加以动员骨钙释出，使血清钙浓度维持在正常或接近正常的水平；但 PTH 同时也抑制肾小管重吸收磷，继发机体严重钙、磷代谢失调，特别是严重低血磷的结果（图 5-4）。细胞外液钙、磷浓度不足破坏了软骨细胞正常增殖、分化和凋亡的程序；钙化管排列紊乱，使长骨钙化带消失、骺板失去正常形态，参差不齐；骨基质不能正常矿化，成骨细胞代偿增生，碱性磷酸酶分泌增加，骨样组织堆积于干骺端，骺端增厚，向外膨出形成"串珠"、"手足镯"。骨膜下骨矿化不全，成骨异常，骨皮质被骨样组织替代，骨膜增厚，骨皮质变薄，骨质疏松，负重出现弯曲；颅骨骨化障碍而颅骨软化，颅骨骨样组织堆积出现"方颅"。临床即出现一系列佝偻病症状和血生化改变。

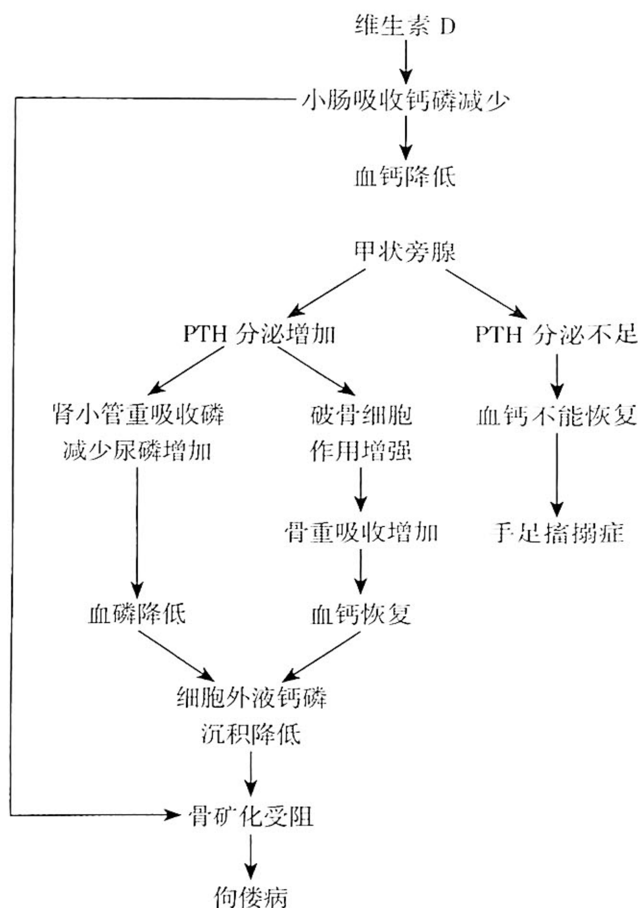


图 5-4 维生素 D 缺乏性佝偻病和手足搐搦症的发病机制

【临床表现】

由于不同年龄的骨骼生长速度不同，所以维生素 D 缺乏性佝偻病骨骼的临床表现与年龄密切相关（表 5-15）。

表 5-15 营养性维生素 D 缺乏性佝偻病活动期骨骼畸形与好发年龄

部位	名称	好发年龄
头部	颅骨软化	3~6 个月
	方颅	8~9 个月
	前囟增大及闭合延迟	迟于 1.5 岁
	出牙迟	1 岁出牙，2.5 岁仍未出齐
胸部	肋骨串珠	1 岁左右
	肋膈沟	
	鸡胸、漏斗胸	
四肢	手镯、足镯	>6 个月
	"O"形腿或"X"形腿	>1 岁
脊柱	后弯、侧弯	学坐后
骨盆	扁平	

本病在临床上可分为 4 期（表 5-16）。

1. **初期（早期）** 多见 6 个月以内，特别是 3 个月以内的小婴儿。多为神经兴奋性增高的表现，如易激惹、烦闹、汗多刺激头皮而摇头等。但这些并非佝偻病的特异症状，仅作为临床早期诊断的参考依据。血清 25-(OH)D_3 下降，PTH 升高，一过性血钙下降，血磷降低，碱性磷酸酶正常或稍高；此期常无骨骼病变，骨骼 X 线可正常，或钙化带稍模糊。

笔记

表 5-16 营养性维生素 D 缺乏性佝偻病临床 4 期的特点

	初期	活动期	恢复期	后遗症期
发病年龄	3 个月左右	>3 个月		多 >2 岁
症状	非特异性神经精神症状	骨骼改变和运动功能发育迟缓	症状减轻或接近消失	症状消失
体征	枕秃	生长发育最快部位骨骼改变、肌肉松弛	骨骼改变或无	骨骼改变或无
血钙	正常或稍低	稍降低	数天内恢复正常	正常
血磷	降低	明显降低	降低或正常	正常
AKP	升高或正常	明显升高	1~2 个月后逐渐正常	正常
25-(OH)D_3	下降	<8ng/ml，可诊断	数天内恢复正常	正常
骨 X 线	多正常	骨骺端钙化带消失，呈杯口状、毛刷状改变，骨骺软骨带增宽（>2mm），骨质疏松，骨皮质变薄	长骨干骺端临时钙化带重现、增宽、密度增加，骨骺软骨盘增宽 <2mm	干骺端病变消失

2. 活动期（激期） 早期维生素 D 缺乏的婴儿未经治疗，继续加重，出现 PTH 功能亢进和钙、磷代谢失常的典型骨骼改变，表现部位与该年龄骨骼生长速度较快的部位相一致。

6 月龄以内婴儿的佝偻病以颅骨改变为主，前囟边较软，颅骨薄，检查者用双手固定婴儿头部，指尖稍用力压迫枕骨或顶骨的后部，可有压乒乓球样的感觉。6 月龄以后，尽管病情仍在进展，但颅骨软化消失。正常婴儿的骨缝周围亦可有压乒乓球样感觉。额骨和顶骨中心部分常常逐渐增厚，至 7~8 个月时，变成"方盒样"头型，即方头（从上向下看），头围也较正常增大。骨骺端因骨样组织堆积而膨大，沿肋骨方向于肋骨与肋软骨交界处可扪及圆形隆起，从上至下如串珠样突起，以第 7~10 肋骨最明显，称佝偻病串珠（rachitic rosary）；手腕、足踝部亦可形成钝圆形环状隆起，称手、足镯。1 岁左右的小儿可见到胸骨和邻近的软骨向前突起，形成"鸡胸样"畸形；严重佝偻病小儿胸廓的下缘形成一水平凹陷，即肋膈沟或郝氏沟（Harrison's groove）。小婴儿漏斗胸主要由先天性畸形引起。由于骨质软化与肌肉关节松弛，小儿开始站立与行走后双下肢负重，可出现股骨、胫骨、腓骨弯曲，形成严重的膝内翻（"O"形腿）或膝外翻（"X"形腿），有时有"K"形样下肢畸形。

患儿会坐与站立后，因韧带松弛可致脊柱畸形。严重低血磷使肌肉糖代谢障碍，使全身肌肉松弛，肌张力降低和肌力减弱。

此期血生化除血清钙稍低外，其余指标改变更加显著。

X 线显示长骨钙化带消失，干骺端呈毛刷样、杯口状改变；骨骺软骨盘（生长板）增宽（>2mm）；骨质稀疏，骨皮质变薄；可有骨干弯曲畸形或青枝骨折，骨折可无临床症状（图 5-5）。

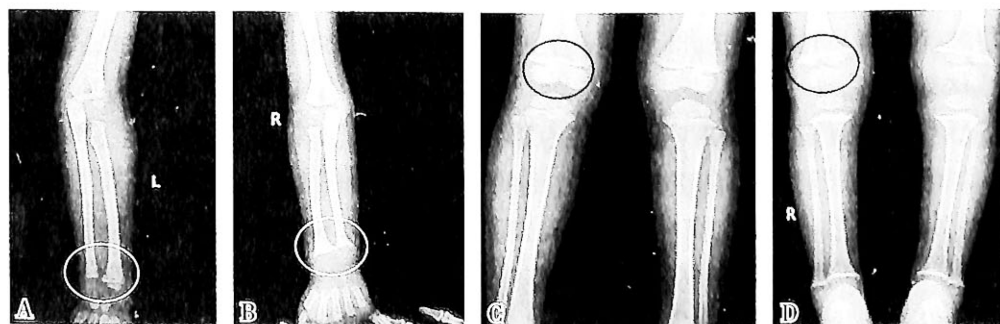


图 5-5 佝偻病时骨骼 X 线改变

A 和 C 分别为佝偻病腕部和膝部，B 和 D 分别为正常腕部和膝部

3. 恢复期 以上任何期经治疗及日光照射后，临床症状和体征逐渐减轻或消失。血钙、磷逐渐恢复正常，碱性磷酸酶约需 1~2 个月降至正常水平。治疗 2~3 周后骨骼 X 线改变有所改善，出现不规则的钙化线，以后钙化带致密增厚，骨骺软骨盘 <2mm，逐渐恢复正常。

4. 后遗症期 多见于 2 岁以后的儿童或秋季。因婴幼儿期严重佝偻病，残留不同程度的骨骼畸形。无任何临床症状，血生化正常，X 线检查骨骼干骺端病变消失，不需治疗。

【诊断】

诊断需解决三个问题：首先，是否有佝偻病；其次，如有，属于哪个期；再次，是否需要治疗。正确的诊断必须依据维生素 D 缺乏的病因、临床表现、血生化及骨骼 X 线检查。应注意早期的神经兴奋性增高的症状无特异性，如多汗、烦闹等，仅依据临床表现的诊断准确率较低；骨骼的改变可靠；血清 25-(OH)D_3 水平为最可靠的诊断标准，但很多单位不能检测。血生化与骨骼 X 线的检查为诊断的“金标准”。

【鉴别诊断】

1. 与佝偻病体征的鉴别

(1) 黏多糖病：黏多糖代谢异常时，常有多器官受累，可出现多发性骨发育不全，如头大、头型异常、脊柱畸形、胸廓扁平等体征。此病除临床表现外，主要依据骨骼的 X 线变化及尿中黏多糖的测定作出诊断。

(2) 软骨营养不良：是一种遗传性软骨发育障碍，出生时即可见四肢短、头大、前额突出、腰椎前凸、臀部后凸。根据特殊的体态（短肢型矮小）及骨骼 X 线作出诊断。

(3) 脑积水：生后数月起病者，头围与前囟进行性增大。因颅内压增高，可见前囟饱满紧张，骨缝分离，颅骨叩诊有破壶声，严重时两眼向下呈落日状。头颅 B 超、CT 检查可作出诊断。

2. 与佝偻病体征相同但病因不同的鉴别

(1) 低血磷抗维生素 D 佝偻病：本病多为性连锁遗传，亦可为常染色体显性或隐性遗传，也有散发病例。为肾小管重吸收磷及肠道吸收磷的原发性缺陷所致。佝偻病的症状多发生于 1 岁以后，因而 2~3 岁后仍有活动性佝偻病表现；血钙多正常，血磷明显降低，尿磷增加。用一般治疗剂量维生素 D 治疗佝偻病无效时应与本病鉴别。

(2) 远端肾小管性酸中毒：为远曲小管泌氢不足，从尿中丢失大量钠、钾、钙，继发甲状旁腺功能亢进，骨质脱钙，出现佝偻病体征。患儿骨骼畸形显著，身材矮小，有代谢性酸中毒、多尿、碱性尿，除低血钙、低血磷之外，血钾亦低，血氨增高，并常有低血钾症状。

(3) 维生素 D 依赖性佝偻病：为常染色体隐性遗传，可分两型：Ⅰ型为肾脏 1- 羟化酶缺陷，使 25-(OH)D_3 转变为 1,25-$(OH)_2D_3$ 发生障碍，血中 25-(OH)D_3 浓度正常；Ⅱ型为靶器官 1,25-$(OH)_2D_3$ 受体缺陷，血中 1,25-$(OH)_2D_3$ 浓度增高。两型临床均有严重的佝偻病体征，低钙血症、低磷血症，碱性磷酸酶明显升高及继发性甲状旁腺功能亢进，Ⅰ型患儿可有高氨基酸尿症；Ⅱ型患儿的一个重要特征为脱发。

(4) 肾性佝偻病：由于先天或后天原因所致的慢性肾功能障碍，导致钙磷代谢紊乱，血钙低，血磷高，甲状旁腺继发性功能亢进，骨质普遍脱钙，骨骼呈佝偻病改变。多于幼儿后期症状逐渐明显，形成侏儒状态。

(5) 肝性佝偻病：肝功能不良可能使 25-(OH)D_3 生成障碍。若伴有胆道阻塞，不仅影响维生素 D 的吸收，而且由于钙皂形成，进一步抑制钙的吸收。急性肝炎、先天性肝外胆管缺乏或其他肝脏疾病时，循环中 25-(OH)D_3 可明显降低，出现低血钙、抽搐和佝偻病体征。

各型佝偻病（活动期）的实验室检查见表 5-17。

【治疗】

治疗目的在于控制活动期，防止骨骼畸形。

笔记

1. 补充维生素 D 不主张采用大剂量维生素 D 治疗，治疗的原则应以口服为主，一般剂量

表 5-17　各型佝偻病(活动期)的实验室检查

病名	血清						氨基酸尿	其他
	钙	磷	碱性磷酸酶	25-(OH)D_3	1,25-$(OH)_2D_3$	甲状旁腺素		
维生素D缺乏性佝偻病	正常(↓)	↓	↑	↓	↓	↑	(-)	尿磷↑
家族性低磷血症	正常	↓	↑	正常(↑)	正常(↓)	正常	(-)	尿磷↑
远端肾小管性酸中毒	正常(↓)	↓	↑	正常(↑)	正常(↓)	正常(↑)	(-)	碱性尿、高血氯、低血钾
维生素D依赖性佝偻病								
Ⅰ型	↓	↓	↑	↑	↓	↑	(+)	
Ⅱ型	↓	↓	↑	正常	↑	↑	(+)	
肾性佝偻病	↓	↑	正常	正常	↓	↑	(-)	等渗尿、氮质血症酸中毒

为每日50~125μg(2000~5000IU),持续4~6周;之后小于1岁婴儿改为400IU/d,大于1岁婴儿改为600IU/d,同时给予多种维生素。治疗1个月后应复查效果,如临床表现、血生化与骨骼X线改变无恢复征象,应与抗维生素D佝偻病鉴别。

2. 补充钙剂　主张从膳食的牛奶、配方奶和豆制品补充钙和磷,只要足够牛奶(每天500ml)不需要补充钙剂,仅在有低血钙表现、严重佝偻病和营养不足时需要补充钙剂。

3. 其他辅助治疗　应注意加强营养,保证足够奶量,及时添加转乳期食品,坚持每日户外活动。

【预防】

营养性维生素D缺乏性佝偻病是自限性疾病,一旦婴幼儿有足够时间户外活动,可以自愈。有研究证实日光照射和生理剂量的维生素D(400IU)可治疗佝偻病。因此,现认为确保儿童每日获得维生素D 400IU是治疗和预防本病的关键。

维生素D每日推荐摄入量

(1) 围生期:孕母应多户外活动、食用富含钙、磷、维生素D以及其他营养素的食物。妊娠后期适量补充维生素D(800IU/d)有益于胎儿贮存充足的维生素D,以满足生后一段时间生长发育的需要。

(2) 婴幼儿期:预防的关键在于日光浴与适量维生素D的补充。出生1个月后可让婴儿逐渐坚持户外活动,冬季也要注意保证每日1~2小时的户外活动时间。有研究显示,每周让母乳喂养的婴儿户外活动2小时,仅暴露面部和手部,可维持婴儿血25-(OH)D_3浓度在正常范围的低值(>11ng/dl)。

早产儿、低出生体重儿、双胎儿生后1周开始补充维生素D 800IU/d,3个月后改预防量;足月儿生后2周开始补充维生素D 400IU/d,均补充至2岁。夏季阳光充足,可在上午和傍晚户外活动,暂停或减量服用维生素D。

一般可不加服钙剂,但乳类摄入不足和营养欠佳时可适当补充微量营养素和钙剂。

(二)维生素D缺乏性手足搐搦症

维生素D缺乏性手足搐搦症(tetany of vitamin D deficiency)是维生素D缺乏性佝偻病的伴发症状之一,多见于6个月以内的小婴儿。目前因预防维生素D缺乏工作的普遍开展,维生素

笔记

D 缺乏性手足搐搦症已较少发生。

【病因和发病机制】

维生素 D 缺乏时，血钙下降而甲状旁腺不能代偿性分泌增加；血钙继续降低，当总血钙低于 1.75~1.88mmol/L(7~7.5mg/dl)，或离子钙低于 1.0mmol/L(4mg/dl)时可引起神经肌肉兴奋性增高，出现抽搐(图 5-4)。维生素 D 缺乏时机体出现甲状旁腺功能低下的原因尚不清楚，推测当婴儿体内钙营养状况较差时，维生素 D 缺乏的早期甲状旁腺急剧代偿分泌增加，以维持血钙正常；当维生素 D 继续缺乏，甲状旁腺功能因反应过度而疲惫，以致出现血钙降低。因此维生素 D 缺乏性手足搐搦症的患儿，同时存在甲状旁腺功能亢进所致佝偻病的临床表现和甲状旁腺功能低下所致低血钙的临床表现。

【临床表现】

主要为惊厥、喉痉挛和手足搐搦，并有程度不等的活动期佝偻病表现。

1. 隐匿型 血清钙多在 1.75~1.88mmol/L，没有典型发作的症状，但可通过刺激神经肌肉而引出下列体征：①面神经征[佛斯特征(Chvostek 征)]：以手指尖或叩诊锤骤击患儿颧弓与口角间的面颊部(第Ⅶ对脑神经孔处)，引起眼睑和口角抽动为面神经征阳性，新生儿期可呈假阳性；②腓反射(peroneal sign)：以叩诊锤骤击膝下外侧腓骨小头上腓神经处，引起足向外侧收缩者即为腓反射阳性；③陶瑟征(Trousseau sign)：以血压计袖带包裹上臂，使血压维持在收缩压与舒张压之间，5 分钟之内该手出现痉挛症状，属陶瑟征阳性。

2. 典型发作 血清钙低于 1.75mmol/L 时可出现惊厥、喉痉挛和手足搐搦。①惊厥：突然发生四肢抽动、两眼上窜、面肌颤动、神志不清，发作时间可短至数秒钟，或长达数分钟以上，发作时间长者可伴口周发绀。发作停止后，意识恢复，精神萎靡而入睡，醒后活泼如常，发作次数可数日一次或一日数次，甚至多至一日数十次。一般不发热，发作轻时仅有短暂的眼球上窜和面肌抽动，神志清楚。②手足搐搦：可见于较大婴儿、幼儿，突发手足痉挛呈弓状，双手呈腕部屈曲状，手指伸直，拇指内收掌心，强直痉挛；足部踝关节伸直，足趾同时向下弯曲。③喉痉挛：婴儿见多，喉部肌肉及声门突发痉挛，呼吸困难，有时可突然发生窒息、严重缺氧，甚至死亡。三种症状以无热惊厥为最常见。

【诊断和鉴别诊断】

突发无热惊厥，且反复发作，发作后神志清醒而无神经系统体征，同时有佝偻病存在，总血钙低于 1.75mmol/L，离子钙低于 1.0mmol/L。应与下列疾病鉴别：

1. 其他无热惊厥性疾病

(1) 低血糖症：常发生于清晨空腹时，有进食不足或腹泻史，重症病例惊厥后转入昏迷，一般口服或静脉注射葡萄糖液后立即恢复，血糖常低于 2.2mmol/L。

(2) 低镁血症：常见于新生儿或年幼婴儿，常有触觉、听觉过敏，引起肌肉颤动，甚至惊厥、手足搐搦，血镁常低于 0.58mmol/L(1.4mg/dl)。

(3) 婴儿痉挛症：为癫痫的一种表现。起病于 1 岁以内，呈突然发作，头及躯干、上肢均屈曲，手握拳，下肢弯曲至腹部，呈点头哈腰状抽搦和意识障碍，发作数秒至数十秒自停，伴智能异常，脑电图有特征性的高幅异常节律波出现。

(4) 原发性甲状旁腺功能减退：表现为间歇性惊厥或手足搐搦，间隔几天或数周发作 1 次，血磷升高 >3.2mmol/L(10mg/d)，血钙降至 1.75mmol/L(7mg/dl)以下，碱性磷酸酶正常或稍低，颅骨 X 线可见基底核钙化灶。

2. 中枢神经系统感染 脑膜炎、脑炎、脑脓肿等大多伴有发热和感染中毒症状，精神萎靡，食欲差等。体弱年幼儿反应差，有时可不发热。有颅内压增高体征及脑脊液改变。

3. 急性喉炎 大多伴有上呼吸道感染症状，也可突然发作，声音嘶哑伴犬吠样咳嗽及吸气困难，无低钙症状，钙剂治疗无效。

笔记

【治疗】

1. 急救处理

(1) 氧气吸入：惊厥期应立即吸氧，喉痉挛者须立即将舌头拉出口外，并进行口对口呼吸或加压给氧，必要时进行气管插管以保证呼吸道通畅。

(2) 迅速控制惊厥或喉痉挛：可用10%水合氯醛，每次40~50mg/kg，保留灌肠；或地西泮每次0.1~0.3mg/kg肌内或缓慢静脉注射。

2. 钙剂治疗　尽快给予10%葡萄糖酸钙5~10ml加入10%葡萄糖液5~20ml中，缓慢静脉注射或滴注，迅速提高血钙浓度，惊厥停止后口服钙剂，不可皮下或肌内注射钙剂以免造成局部坏死。

3. 维生素D治疗　急诊情况控制后，按维生素D缺乏性佝偻病给予维生素D治疗。

【附】 维生素D中毒

近年来屡有因维生素D摄入过量引起中毒的报道，应引起儿科医师的重视。维生素D中毒多因以下原因所致：①短期内多次给予大剂量维生素D治疗佝偻病；②预防量过大，每日摄入维生素D过多，或大剂量维生素D数月内反复肌内注射；③误将其他骨骼代谢性疾病或内分泌疾病诊为佝偻病而长期大剂量摄入维生素D。维生素D中毒剂量的个体差异大。一般小儿每日服用500~1250μg(2万~5万IU)，或每日50μg/kg(2000IU/kg)，连续数周或数月即可发生中毒。敏感小儿每日100μg(4000IU)，连续1~3个月即可中毒。

【发病机制】

当机体大量摄入维生素D，使体内维生素D反馈作用失调，血清1,25-$(OH)_2D_3$的浓度增加，肠吸收钙与磷增加，血钙浓度过高，降钙素(CT)调节使血钙沉积于骨与其他器官组织，影响其功能。如钙盐沉积于肾脏可产生肾小管坏死和肾钙化，严重时可发生肾萎缩、慢性肾功能损害；钙盐沉积于小支气管与肺泡，损坏呼吸道上皮细胞引起溃疡或钙化灶；如在中枢神经系统、心血管系统等重要器官组织出现较多钙化灶，可产生不可逆的严重损害。

【临床表现】

早期症状为厌食、恶心、倦怠、烦躁不安、低热、呕吐、顽固性便秘，体重下降。重症可出现惊厥、血压升高、心律不齐、烦渴、尿频、夜尿，甚至脱水、酸中毒；尿中出现蛋白质、红细胞、管型等改变，继而发生慢性肾衰竭。

【诊断】

有维生素D过量的病史。因早期症状无特异性，且与早期佝偻病的症状有重叠，如烦躁不安、多汗等，应仔细询问病史加以鉴别。早期血钙升高>3mmol/L(12mg/dl)，尿钙强阳性(Sulkowitch反应)，尿常规检查示尿蛋白阳性，严重时可见红细胞、白细胞、管型。X线检查可见长骨干骺端钙化带增宽(>1mm)、致密，骨干皮质增厚，骨质疏松或骨硬化；颅骨增厚，呈现环形密度增深带；重症时大脑、心、肾、大血管、皮肤有钙化灶。可出现氮质血症、脱水和电解质紊乱。肾脏B超示肾萎缩。

【治疗】

疑维生素D过量中毒即应停服维生素D，如血钙过高应限制钙的摄入，包括减少富含钙的食物的摄入。加速钙的排泄，口服氢氧化铝或依地酸二钠减少肠钙的吸收，使钙从肠道排出；口服泼尼松抑制肠内钙结合蛋白的生成而降低肠钙的吸收；亦可试用降钙素。注意保持水及电解质的平衡。

第七节　微量元素缺乏

人体必需微量元素包括铁、碘、氟、锌、铬、硒、镁、钼和铜等，除铁外，锌和碘缺乏也是儿童时期较为常见的疾病。

笔记

一、锌缺乏

锌是人体必需的微量元素之一，锌在体内的含量仅次于铁。锌与胎儿发育、儿童智力、生长发育、新陈代谢、组织修复均密切相关。锌缺乏(zinc deficiency)是由于锌摄入不足或代谢障碍导致体内锌缺乏，引起食欲减退、生长发育迟缓、皮炎和异食癖等临床表现的营养素缺乏性疾病。

目前关于锌缺乏发生率的流行病学资料还不完整。估计全球有1/4~1/3的学龄前儿童和他们的母亲受到锌缺乏的影响。美国和加拿大锌缺乏的发生率为9%，东南亚为33.1%。由于缺铁与缺锌往往同时存在，国际上认为锌缺乏是发展中国家十大疾病负担影响因素之一。通过补充和强化食物中的锌可以降低儿童的死亡率。

【病因】

1. 摄入不足 动物性食物不仅含锌丰富，而且易于吸收，坚果类(核桃、板栗、花生等)含锌也不低，其他植物性食物则含锌少，故素食者容易缺锌。全胃肠道外营养如未加锌也可致锌缺乏。

2. 吸收障碍 各种原因所致的腹泻皆可妨碍锌的吸收。谷类食物含大量植酸和粗纤维，这些均可与锌结合而妨碍其吸收。牛乳含锌量与母乳相似，约45.9~53.5μmol/L(300~350μg/dl)，但牛乳锌的吸收率(39%)远低于母乳锌(65%)，故长期纯牛乳喂养也可致缺锌。肠病性肢端皮炎(acrodermatitis enteropathica)是一种常染色体隐性遗传性疾病，因小肠缺乏吸收锌的载体，故可表现为严重缺锌。

3. 需要量增加 在生长发育迅速阶段的婴儿，或组织修复过程中，或营养不良恢复期等状态下，机体对锌的需要量增多，如未及时补充，可发生锌缺乏。

4. 丢失过多 如反复出血、溶血、大面积烧伤、慢性肾脏疾病、长期透析、蛋白尿以及应用金属螯合剂(如青霉胺)等均可因锌丢失过多而导致锌缺乏。

【临床表现】

1. 消化功能减退 缺锌影响味蕾细胞更新和唾液磷酸酶的活性，使舌黏膜增生、角化不全，以致味觉敏感度下降，发生食欲不振、厌食和异嗜癖。

2. 生长发育落后 缺锌可妨碍生长激素轴的功能以及性腺轴的成熟，表现为线性生长下降、生长迟缓、体格矮小、性发育延迟。

3. 免疫功能降低 缺锌可导致T淋巴细胞功能损伤而容易发生感染。

4. 智能发育延迟 缺锌可使脑DNA和蛋白质合成障碍，脑内谷氨酸浓度降低，从而引起智能发育延迟。

5. 其他 如脱发、皮肤粗糙、皮炎、地图舌、反复口腔溃疡、伤口愈合延迟、视黄醛结合蛋白减少而出现夜盲、贫血等。

【实验室检查】

1. 空腹血清锌浓度 正常最低值为11.47μmol/L(75μg/dl)。

2. 餐后血清锌浓度反应试验(PICR) 测空腹血清锌浓度(A0)作为基础水平，然后给予标准饮食(按全天总热量的20%计算，其中蛋白质为10%~15%，脂肪为30%~35%，糖类为50%~60%)，2小时后复查血清锌(A2)，按公式PICR=(A0-A2)/A0×100%计算，若PICR>15%提示缺锌。

3. 发锌测定 不同部位的头发和不同的洗涤方法均可影响测定结果，轻度缺锌时发锌浓度降低，严重时头发生长减慢，发锌值反而增高，故发锌不能准确反映近期体内的锌营养状况。

【诊断】

根据缺锌的病史和临床表现，如线性生长下降和食欲下降等，血清锌<11.47μmol/L、

笔记

PICR>15%，锌剂治疗有效等即可诊断。

【治疗】

1. 针对病因 治疗原发病。

2. 饮食治疗 鼓励多进食富含锌的动物性食物，如肉类、全谷、甲壳类动物、豆类等。初乳含锌丰富。

3. 补充锌剂 常用葡萄糖酸锌，每日剂量为元素锌0.5~1.0mg/kg，相当于葡萄糖酸锌3.5~7mg/kg，疗程一般为2~3个月。长期静脉输入高能量者，每日锌用量为：早产儿0.3mg/kg，足月儿至5岁0.1mg/kg，>5岁2.5~4mg/d。

锌剂的毒性较小，但剂量过大也可引起胃部不适、恶心、呕吐、腹泻等消化道刺激症状，甚至脱水和电解质紊乱。锌中毒可干扰铜代谢，引起低铜血症、贫血、中性粒细胞减少、肝细胞中细胞色素氧化酶活力降低等中毒表现。

【预防】

提倡母乳喂养，坚持平衡膳食是预防缺锌的主要措施，戒绝挑食、偏食、吃零食的习惯。对可能发生缺锌的情况，如早产儿、人工喂养者、营养不良儿、长期腹泻、大面积烧伤等，均应适当补锌。

二、碘缺乏症

碘缺乏症（iodine deficiency disorders，IDD）是由于自然环境碘缺乏造成机体碘营养不良所表现的一组有关联疾病的总称。土壤、水、植物、动物中含有微量的碘，膳食中的碘摄入不足通常是由环境中碘缺乏所致。缺碘的危害在快速生长发育的时期影响最大，主要影响大脑发育，因此，胎儿、新生儿、婴幼儿受缺碘的影响最大。

全球约有38%的人口生活在碘缺乏地区，是全球重要的公共卫生问题，我国于20世纪90年代初使用了全民食用碘强化盐，使碘缺乏症发生率明显下降。

【病因】

食物和饮水中缺碘是其根本原因，缺碘使甲状腺激素合成障碍，影响体格生长和脑发育。

【临床表现】

临床表现取决于缺碘的程度、持续时间和患病的年龄。胎儿期缺碘可致死胎、早产及先天性畸形；新生儿期则表现为甲状腺功能减退；儿童和青春期则引起地方性甲状腺肿、地方性甲状腺功能减退症，主要表现为儿童智力损害和体格发育障碍。儿童长期轻度缺碘则可出现亚临床型甲状腺功能减退症，常伴有体格生长落后。

【实验室检查】

有些指标可用于个体和群体的碘营养状态的评估，如甲状腺肿率、尿碘、血浆TSH等。甲状腺肿的诊断可用触诊法和B超法判定，当两者诊断结果不一致时，以B超法的诊断结果为准。尿碘浓度是评估人群碘营养状态的很好的指标，<20μg/L为重度碘缺乏；20~49μg/L为中度碘缺乏；50~99μg/L为轻度碘缺乏；100~199μg/L为正常；200~299μg/L为大于正常值；≥300μg/L为碘过量。全血TSH可作为评价碘营养状态的间接指标，并被用于筛查新生儿甲状腺功能减退症，全血TSH正常值为0.17~2.90μU/ml。

【诊断】

地方性克汀病或地方性亚临床克汀病的诊断标准（1999年，卫生部发布）：

1. 必备条件

（1）流行病史和个人史：出生、居住在碘缺乏病病区。

（2）临床表现：有不同程度的精神发育迟滞，主要表现为不同程度的智力障碍（智力低下），地方性克汀病的IQ为54或54以下，地方性亚临床克汀病的IQ为55~69。

笔记

2. 辅助条件

(1) 神经系统障碍

1) 运动神经障碍:包括不同程度的痉挛性瘫痪、步态和姿势的异常。亚临床克汀病患者不存在这些典型的临床体征,可有轻度神经系统损伤,表现为精神运动障碍和(或)运动技能障碍。

2) 听力障碍:亚临床克汀病患者可有极轻度的听力障碍。

3) 言语障碍(哑或说话障碍):亚临床克汀病患者呈极轻度言语障碍或正常。

(2) 甲状腺功能障碍

1) 体格发育障碍:表现为非匀称性的矮小,亚临床克汀病患者可无或有轻度体格发育障碍。

2) 克汀病形象(精神发育迟滞外貌):如傻相、傻笑、眼距宽、鼻梁塌、耳软、腹膨隆、脐疝等,亚临床克汀病患者几乎无上述表现,但可出现程度不同的骨龄发育落后以及骨骺愈合不良。

3) 甲状腺功能减退表现:如黏液性水肿、皮肤干燥、毛发干粗;血清 T_3 正常、代偿性增高或下降,T_4、FT_4 低于正常,TSH 高于正常。亚临床克汀病患者一般无临床甲状腺功能减退表现,但可出现激素性甲状腺功能减退,即血清 T_3 正常;T_4、FT_4 在正常下限或降低,TSH 可增高或在正常上限。

凡具备上述必备条件,再具备辅助条件中的任何一项或一项以上者,在排除由碘缺乏以外原因所造成的疾病,如分娩损伤、脑炎、脑膜炎及药物中毒等后,可诊断为地方性克汀病或地方性亚临床克汀病。

【治疗】

1. 碘剂 主要用于缺碘所致的弥漫性重度甲状腺肿大且病程短者。复方碘溶液每日 1~2 滴(约含碘 3.5mg),或碘化钾(钠)每日 10~15mg,连服 2 周为 1 疗程,2 疗程之间停药 3 个月,反复治疗 1 年。长期大量服用碘剂应注意甲状腺功能亢进的发生。

2. 甲状腺素制剂 参见第十七章第五节。

【预防】

1. 食盐加碘是全世界防治碘缺乏的简单易行、行之有效的措施,目前我国已经全面推行食盐加碘。

2. 育龄期妇女、孕妇补碘可防止胚胎期碘缺乏(克汀病、亚临床克汀病、新生儿甲状腺功能减退、新生儿甲状腺肿以及胎儿早产、流产、死产和先天性畸形)的发生。

(李廷玉)

参考文献

1. 吴坤. 营养与食品卫生学. 第6版. 北京:人民卫生出版社,2007.

2. 全国卫生技术资格考试专家委员会. 2012全国卫生技术资格考试指导·营养学. 北京:人民卫生出版社,2011.

3. 杨月欣. 中国食物成分表 2002. 北京:北京大学医学出版社,2002.

4. 林岩,赵昕. 视觉与生命:维生素A缺乏症VADD防治指南. 第2版. 瑞士巴塞尔,2001.

5. Barbara A.Bowman, Robert M.Russell. 现代营养学. 荫士安,汪之顼,王茵. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2008.

6. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, et al.Nelson textbook of Pediatrics.19th

笔记

ed.Philadelphia：W.B.Saunders Company，2011.

7. Muller O，Krawinkel M.Malnutrition and health in developing countries.CMAJ，2006，173(3)：279-286.

8. World Health Organization：Management of severe malnutrition：a manual for physicians and other senior health care workers，Geneva，1999.

9. Speiser PW，Rudolf MCJ，Anhalt H，et al.Consensus statement：childhood obesity.J Clin Endocrinol Metabol，2005，1871：1887.

笔记

第六章　青春期健康与疾病

青春期(adolescence,puberty)是儿童到成人的过渡阶段,也是儿童发育过程的特殊时期。这一时期生理变化的特点是生长发育突增、第二性征开始出现到体格发育完全及性成熟。青春期前(prepuberty)的生长突增(growth spurt)发生在第二性征出现之前,可标志着青春期的开始;随着体格快速生长、第二性征出现,生殖系统迅速发育;到骨骺完全融合、身高停止生长、性发育成熟,至此青春期结束。在此年龄阶段所发生的一系列形态、生理、生化以及心理和行为的改变程度,对每一个个体来说,都是一生中其他年龄阶段所不能比拟的。由于生理上很快成熟,即将步入成年期,但心理、行为和社会学方面的发育相对滞后,造成青春期发育过程中一些特有的问题。青春期问题是全球问题,尽管不同国家、地区和民族的社会背景、文化及生活方式等存在差异,但都具有一定的共性,应给予充分的认识和注意。

第一节　青春期发育有关问题

青春发育期,各种与生长发育有关的激素不仅保证了机体各个器官与组织的生长、发育及成熟过程的顺利进行,促进生殖器官和生殖功能的发育与成熟,还可调节中枢神经系统与自主神经系统的功能,从而影响学习、记忆与行为等。在青春期,生长激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素、促性腺激素等的分泌都达到新的水平。生长激素直接作用于全身的组织细胞,可以增加细胞的体积和数量,促进个体生长。促甲状腺素分泌增加,引起体内甲状腺素水平的增高,可以增进全身的代谢过程。促性腺素有两种,一种是卵泡刺激素,刺激卵巢中滤泡的发育和睾丸中精子的生成;一种是黄体生成素,促进卵巢黄体的生成和刺激睾丸间质细胞的功能。促肾上腺皮质激素刺激肾上腺皮质,主要产生糖皮质激素和性激素。这些激素水平的高低主要受下丘脑-垂体系统的调节,并直接与青春期的改变有关,同时可能导致一些青春期常见的生理或病理变化。

青春期儿童进入生殖系统和性征发育时期。由于丘脑下部-垂体-性器官的发育渐趋成熟,女孩体内雌激素水平增高,雌激素主要来自卵巢,以雌二醇的生物活性最强。雌激素的生理功能主要是促进女性内外生殖器及乳房的发育,促进月经初潮来临。雌激素也有促进体格生长、促进骨骺愈合的作用。青春期的女性身体及内、外生殖器(即第一性征)发育极快,第一性征的发育包括卵巢增大、子宫增大、输卵管变粗、阴道长度及宽度增加等;第二性征显著,包括声调变高,乳房丰满而隆起,腋毛、阴毛出现,骨盆进一步宽大,皮下脂肪增多等;月经开始来潮。月经初潮时卵巢尚未发育完全,因此可能出现月经不规律。青春期后,卵巢功能逐步完善,月经周期也逐渐正常。月经对女性心理、情绪和身体各系统生理功能都有影响。直接促使男性性成熟的主要器官是睾丸。睾丸可分泌雄激素,其中以睾酮作用最强。睾酮的主要作用是促进蛋白质的合成,使骨骼肌肉发育,肌肉力量增强。青春期男性随着生殖器官发育,出现第二性征,如毛发(阴毛、腋毛及胡须)生长、变声及出现喉结等。阴毛最先出现,其次是腋毛,然后长出胡须。喉结的突出是男性特有的第二性征。外生殖器在睾酮的作用下迅速发育,并产生了遗精。男性首次遗精年龄平均为14~16岁,比女性月经初潮平均年龄约晚2年。初期的精液里可能没有成熟的精子。首次遗精发生后体格发育渐趋缓慢,而睾丸、附睾及阴茎却在迅速发育,达到成人水平。青春期发育的常见问题如下:

1. **青春期甲状腺肿大**　甲状腺的发育在青春期达人一生中的高峰。甲状腺分泌甲状腺素,有兴奋神经、调节新陈代谢、促进生长发育的功能。青春期时,为了满足生长发育的需要,机体

笔记

需要摄入充足的碘来合成甲状腺素，对碘的需求量猛增，若摄取量不足，可发生甲状腺代偿性肥大。在非缺碘地区的青春期少男少女也有可能出现不同程度的甲状腺肿大，以女孩多见。为两侧甲状腺腺体弥漫性肿大，质地柔软，一般摸不到结节。过了青春期以后甲状腺肿大可以自行消退。防治青春期甲状腺肿大的措施主要是补碘。多吃含碘丰富的食物，如海带、海蜇皮、紫菜及各种海鱼等，食用碘盐也是补碘的一种途径。

2. 痤疮(acne)　又称粉刺，是青春期常见的毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病，不影响健康，但因影响面容美观，往往使青少年十分苦恼。痤疮有多种发病因素，其发病机制目前还不十分明了。内分泌因素、皮脂的作用、毛囊内微生物是痤疮发病的主要因素。近年来有人认为本病与免疫有关。此外，遗传也是本病发生的一个重要因素。多吃动物脂肪及糖类食物，消化不良或便秘等胃肠障碍，某些微量元素如锌缺乏，精神紧张，湿热气候等因素对痤疮患者可以产生不利的影响，矿物油类的接触或碘化物、溴化物及某些其他药内服也可加剧痤疮的恶化。痤疮的皮损主要发生于面部，也可发生在胸背上部及肩部，偶尔发生于其他部位。开始时多有黑头粉刺及油性皮脂溢出，还常有丘疹、结节、脓疱、脓肿、窦道或瘢痕。多无自觉症状，如炎症明显时，则可引起疼痛和触痛，症状时轻时重。青春期后大多数患者均能自然痊愈或症状减轻。饮食调节有助于防治痤疮，多吃富含纤维和维生素的食物，少吃动物性脂肪、甜食和刺激性食物。经常保持皮肤清洁是防治痤疮的有效措施，要常用温水或其他去脂消炎的香皂清洗患处。不要用手抠或挤压，不要用油脂类化妆品擦脸，以免阻塞毛囊口和皮脂腺开口，加重症状。以感染为主的痤疮应选用抗生素，也可选用复合维生素B、维生素A、锌制剂等，或进行局部理疗，减轻皮损。

3. 青春期高血压　青春期高血压的特点是收缩压升高，可达140~150mmHg(18.7~20kPa)，而舒张压不高或升高不明显。平时没有什么不良感觉，仅在过度疲劳或剧烈运动时才有头晕、胸闷等症状。引起青春期高血压的主要原因是由于青春期身体各器官系统迅速发育，心脏也随之发育，心收缩力大大提高，但此时血管发育却往往落后于心脏，导致血压增高。另外，青春发育时期内分泌腺发育增强，激素分泌增多，神经系统兴奋性提高，自主神经调节功能不平衡，也会产生血压增高现象。青春期高血压的发生是暂时性的，过了青春期，心血管系统发育迅速趋于平衡，血压就会恢复正常。因此一般不主张过早应用降压药物，但必须通过建立良好健康的生活方式使血压逐步恢复正常。养成良好的饮食习惯，少吃咸食、甜食及含脂肪高的食物，多吃新鲜蔬菜和水果，不吸烟、不酗酒，保持情绪愉快，减少心理紧张和心理压力。定期测量血压及检查，以便及时发现，进一步确诊，并查明原因，及时治疗。

4. 月经不调和经前期综合征　月经不调是青春期女性的一种常见疾病，表现为月经周期紊乱、出血期延长或缩短、出血量增多或减少，甚至月经闭止。卵巢功能失调、全身性疾病或其他内分泌腺体疾病影响卵巢功能者都可能引起月经失调。月经失调主要是心理原因造成的，如果精神压力过重，引起情绪上的忧思焦虑，严重的甚至闭经。在经前期，约有1/3的女生会出现经前期综合征，其主要表现是头痛、眩晕、恶心、呕吐、心悸等。这些症状也会引起心理变化。如有些人易怒、好攻击、对周围的人苛求、易与人发生口角；有些人烦躁、事事不如意、坐卧不安；有些人孤僻、多愁善感、多疑、好猜、好哭。此外，还有些人感到乳房胀痛、失眠、记忆力减退、注意力分散等。一般月经过后，症状即减弱或消失。经前期综合征是由于神经-内分泌功能失调造成的，心理因素在发病中占有重要地位。情绪抑郁愁闷，心理矛盾得不到适当的解决，都可能引起神经内分泌功能失调而引发本症。因此，保持乐观而稳定的情绪，将有助于减少和消除经前期综合征。

5. 乳房发育问题　女性到达青春期的第一个信息就是乳房发育。在发育过程中，有可能出现乳房过小或过大、双侧乳房发育不均、乳房不发育、乳房畸形以及乳房包块等现象。若发现这些情况，一是可通过健美运动促进胸肌发达，使乳房显得丰满；二是在医师指导下进行适当治疗。少女要到身体发育定型、性完全成熟才能确定乳房是否发育不良，不要过早下结论。

笔记

6. **遗精**(spermatorrhoea) 在没有性交或手淫的情况下射精,称为遗精。遗精多发生于夜间睡眠中,也可在清醒状态下发生。遗精是男性中学生中常见的一种正常生理现象。因为男性到了青春发育期,睾丸不断分泌大量的雄激素,同时产生大量精子,精子与精浆共同组成精液。精液不断产生并不断积聚在输精管内,当达到饱和状态时,便会通过遗精的方式排出体外。遗精虽然是一种正常的生理现象,但是它的间隔日期没有规律,一个月遗精在 7~8 次内均属正常。遗精次数过于频繁,尤其是梦遗,可能会扰乱睡眠,引起心理紧张、头痛、头晕、无精打采、胃纳不佳、浑身无力等症状。

7. **手淫**(masturbation) 手淫在青春期是一个极为普遍的性行为问题,是指通过自我抚弄或刺激性器官而产生性兴奋或性高潮的一种行为,这种刺激可以通过手或是某种物体,甚至两腿夹挤生殖器产生。手淫在青春期男、女均可发生,以男性更多见。许多研究材料表明,手淫可以起到缓解性心理和性生理紧张的作用。但青少年对手淫问题有许多不正确的看法,这些看法在不同程度上影响了他们的身心健康。有过手淫经历的青少年常常对此感到内疚,手淫后感到情绪低落、担心、困惑、害怕、痛苦。因此,手淫并不是值得提倡的行为。应当设法引导青少年将这方面的精力转移到学习或其他活动中去。

第二节 常见心理行为问题

由于青春期身体处于加速发育阶段,尤其是生殖系统在此期迅速发育而达到性成熟,而心理和社会适应能力发展相对推迟,因此容易在心理上引起骚扰和波动,形成了复杂的青春期心理卫生问题。大多数青少年在青春期发育的某个阶段和某个方面会经历一些情绪或行为上的困难,被称为心理社会发育障碍(disturbed psychosocial development),如焦虑、抑郁、不良习惯等。这些问题绝大多数是暂时现象,只要得到适当的引导和帮助便能得到解决;但若不及时解决,持续时间长,问题可能会变得复杂、严重,造成心理缺陷,甚至影响一生的健康、学习、工作和行为,严重者还可能危及家庭和社会。

一、青春期综合征

青春期综合征是青少年特有的生理失衡和由此引发的心理失衡病症。青春期生理与心理发育不同步,心理发育相对滞后、过度用脑和不良习惯是形成青春期综合征的重要原因。主要表现为:①脑神经功能失衡:记忆力下降、注意力分散、上课听不进、思维迟钝、意识模糊、学习成绩下降;白天精神萎靡、大脑昏沉、上课易瞌睡;夜晚大脑兴奋、浮想联翩、难以入眠、乱梦纷纭,醒后大脑特别疲困,提不起精神。②性神经功能失衡:性冲动频繁,形成不良的性习惯,过度手淫,并且难以用毅力克服,由于频繁手淫、卫生不洁,使生殖器出现红、肿、痒、臭等炎症,甚至导致性器官发育不良。③心理功能失衡:由于上述种种生理失衡症状困扰着青少年,造成青少年心理失衡,表现为心理状态欠佳、自卑自责、忧虑抑郁、烦躁消极、敏感多疑、缺乏学习兴趣、冷漠、忧伤、恐惧、自暴自弃、厌学、逃学、离家出走,甚至自虐、轻生。

尽管青春期综合征不属于严重的心理异常范畴,但其对青少年心理的良好发展和人格健全却是十分有害的,如果不能迅速地走出这种心理误区,则有可能导致较为严重的心理障碍。因此要引起足够重视,应引导和教育青少年正确对待并正确评价自我,了解生理卫生知识,正确处理性方面可能出现的问题。用理智战胜情感,用顽强的意志力去克服自己的不良行为,使自己健康平稳地度过青春期。

二、青春期焦虑症

笔记

焦虑症(anxiety disorder)即焦虑性神经症,是由一组情绪反应组成的综合征,患者以焦虑情

绪反应为主要症状,同时伴有明显的自主神经系统功能紊乱。青春期是焦虑症的易发期,这个时期个体的发育加快,身心变化处于一个转折点。随着第二性征的出现,个体对自己在体态、生理和心理等方面的变化,会产生一种神秘感,甚至不知所措。诸如女孩由于乳房发育而不敢挺胸、月经初潮而紧张不安;男孩出现性冲动、遗精、手淫后的追悔自责等,这些都将对青少年的心理、情绪及行为带来很大影响。往往由于好奇和不理解会出现恐惧、紧张、羞涩、孤独、自卑和烦恼,还可能伴发头晕、头痛、失眠、多梦、眩晕、乏力、口干、厌食、心慌、气促、神经过敏、情绪不稳、体重下降和焦虑不安等症状。患者常因此而长期辗转于内科、神经科求诊,而经反复检查并没有发现任何器质性病变,这类病症在精神科常被诊断为青春期焦虑症。青春期焦虑症会严重危害青少年的身心健康,因此必须及时予以合理治疗。一般是以心理治疗为主,配合药物治疗。

三、青春期抑郁症

青春期的情绪改变是对身体改变、社会角色和各种关系变化的一种适应,其特点是反应强度大且易变化,情感变化复杂,容易狂喜、愤怒,也容易极度悲伤和恐惧。因外界不利环境,如家长和老师的忽视、压制和不公平,学习压力和对性发育的困惑等而引起烦恼、焦虑和抑郁等情绪不稳现象并不少见。由于性的成熟,学习的紧张,神经系统承受的压力更大,尤其是在遇到挫折和烦恼的情况下,神经系统的功能很容易失调。如果反应异乎寻常的强烈和低落,可以出现持续性的紧张、焦虑、抑郁、内疚、恐慌等状态,以致发生抑郁症(depression)。

抑郁是指情绪低落、思维迟钝、动作和语言减少,伴有焦虑、躯体不适和睡眠障碍。情绪抑郁如果每周发生 3 次,每次持续至少 3 小时或更长时间则被认为是持续性抑郁。青春期抑郁症的发病率为 0.4%~8.3%,女性是男性的 2~3 倍。

青春期抑郁症的表现多种多样,主要有以下几种:

1. **自暴自弃**　自责、自怨自艾;认为自己笨拙、愚蠢、丑陋和无价值。

2. **多动**　男性多见,表面淡漠,但内心孤独和空虚。有的则用多动、挑衅斗殴、逃学、破坏公物等方式发泄情感郁闷。

3. **冷漠**　整天心情不畅,郁郁寡欢,感觉周围一切都是灰暗的。

各种类型的抑郁症轻重程度不同。青春期抑郁症轻者占大多数,严重的青春期抑郁症对身心健康影响明显,患者对学习毫无热情,注意力不能集中,学习成绩急剧下降;对前途和未来悲观失望,有轻生念头;人际关系差;对病无自知力,不愿求治。重症患者若未进行积极治疗,常导致严重后果。所以防治青春期抑郁症是青少年保健工作的重点内容。

四、饮食障碍

1. **神经性厌食症**(anorexia nervosa)　神经性厌食症是一种由不良心理社会因素引起的饮食障碍,早期为主动性节食、厌食,进而缺乏食欲、消瘦、内分泌代谢紊乱。近年来发病率有所增加,女性多见。有的青春期女性盲目追求体型美,为了身材"苗条"而节食,甚至不吃动物性食品和主食,把人体所需的许多营养素都排除在食谱之外,食欲日趋降低,看见食物就恶心,最后发展到拒食。抑郁症伴饮食紊乱者也可出现神经性厌食。此外,家庭氛围不良、家长教养方法不当以及神经内分泌异常等也可能成为病因。神经性厌食往往伴随体重明显下降、身体虚弱、心率变缓、血压下降、皮肤粗糙和闭经等症状,还可能出现一些精神症状和行为失常,如不及时治疗将会导致严重后果。本病尚无系统性治疗方法,以心理治疗为主,结合行为调节、营养康复。对抑郁症伴饮食紊乱的患者可采用抗抑郁药物治疗。对因减肥导致神经性厌食者应耐心劝说,精心护理;鼓励少吃多餐,吃营养丰富的食物;引导青春期女性树立正确的审美观念,提倡健康美。

2. **神经性贪食症**(bulimia nervosa)　神经性贪食症的临床特征为反复发作和不可抗拒的摄食欲望及暴食行为,患者有担心发胖的恐惧心理,常采取引吐、导泻、禁食等方法以消除暴食引

笔记

起的发胖。可与神经性厌食交替出现，两者具有相似的病理心理机制及性别、年龄分布。多数患者是神经性厌食的延续者，发病年龄较神经性厌食晚。贪食发作时选择的大多为高热量且易消化的食品，呕吐行为相当常见，而且往往是通过手指刺激咽喉部而完成，但也有些人可以随意地将胃内容物吐出。很多人在每次贪食发作之后就会产生情绪抑郁。人为导泻的患者常常出现各种并发症，如低钾血症、低氯性碱中毒等。反复呕吐则出现食管以及胃部的撕裂伤。暴食周期性地发生，常由心理紧张激发，有时可多至一日数次，患者的暴食和自我诱吐常常是秘密进行的。尽管贪食症患者表现出对肥胖的担忧，而且有些患者也的确很胖，但大多数人的体重仍在正常标准上下波动。治疗方法有心理治疗（认知 - 行为或人际治疗）和应用抗抑郁药治疗。心理治疗可以有短期和长期的效果。即使没有抑郁症状，应用抗抑郁药也有一定好处，但前者的长期效果比后者要好。

五、其　他

1. 网瘾　网瘾是指上网者由于长时间地和习惯性地沉浸在网络时空当中，对互联网产生强烈的依赖，以致达到了痴迷的程度而难以自我摆脱的行为状态和心理状态。其判断的基本标准主要包括四个方面：①行为和心理上的依赖感；②行为的自我约束和自我控制能力基本丧失；③工作和生活的正常秩序被打乱；④身心健康受到较严重的损害。一上网就不能控制时间，当网络被掐断或由于其他原因不能上网时还会感到烦躁不安、情绪低落或无所适从，觉得在网上比在现实生活中更快乐或更能实现自我等。现在有不少青少年沉迷于电子游戏、电脑游戏或上网而不能自拔，长时间上网的青少年会出现情绪不稳定、注意力不集中、情绪低落、思维迟缓、孤独、焦虑、自主神经功能紊乱和睡眠障碍等现象，严重危害了青少年的身心健康，部分青少年因交网友甚至走向吸毒、偷窃等违法犯罪之路。互联网的飞速发展正迅速地改变着人们的生产和生活方式，学习网络、掌握网络、使用网络是进入信息时代的必由之路。对于青少年，要注意其生理和心理所处的特殊阶段，对他们上网不能一味采取封堵禁止的办法，教师和家长的配合是戒掉网瘾不可或缺的一环。要多与他们交流沟通，正确地引导他们上网，使其能真正利用网上的丰富资源促进自身发展。

2. 物质滥用(substance abuse)　物质滥用是指反复、大量地使用与医疗目的无关且具有依赖性的一类有害物质，包括烟、酒、某些药物，如镇静药、镇痛药、鸦片类、大麻、可卡因、幻觉剂、有同化作用的激素类药物等。由于青春期的心理特点、现代社会的复杂性增加及各种药物的广泛可得，使得越来越多的青少年滥用这些物质。在对青少年和成人的一项大范围的社区调查中发现，15~24 岁的人有不同程度的物质依赖，程度因所滥用的物质性质不同而不同。许多儿童和青少年的物质滥用常常未被发现，因此也未接受治疗。物质滥用造成青少年身心损伤已经成为全世界一大公害。

滥用物质的种类随年龄、性别、地区、种族和地理因素不同而不同。青少年中常见的滥用物质及其损害有：

(1) 酒精：酒精的危害主要是中枢神经系统的损伤。作为中枢神经系统抑制剂，可以产生欣快、头晕眼花、多语和短期记忆障碍等。血清乙醇水平很高时可以出现呼吸抑制。饮酒最常见的胃肠道并发症是急性腐蚀性胃炎，表现为上腹疼痛、食欲不振、呕吐和大便隐血阳性。长期大量滥用可致酒精性肝炎、肝硬化。青少年每天饮酒数周后即对酒精产生生理性依赖。

(2) 烟草：吸烟是导致心血管疾病、慢性支气管炎、肺气肿、肺癌、喉癌、咽癌、口腔癌等多种癌症及胃溃疡的主要危险因素。动脉硬化的严重程度与吸烟期限有关，自青春期开始吸烟者动脉硬化的危险增加。吸烟对健康的不良影响可在青春期就出现，如慢性咳嗽和喘鸣等。烟草中的主要成分尼古丁刺激神经兴奋，使人产生依赖性。

(3) 致幻剂：也称拟精神病药，包括大麻、麦角二乙胺。使用此类药物后产生类似精神病患

笔记

者的表现，如生动的幻觉、片段的妄想及相应情绪、行为的改变。

(4) 镇静催眠药：包括巴比妥类和苯二氮䓬类。这类药物的主要药理作用是中枢抑制。临床上主要用于镇静催眠和抗焦虑。由于应用范围甚广，极易形成滥用。

(5) 兴奋剂：包括可卡因、咖啡因、苯丙胺及哌甲酯等中枢神经系统兴奋药物。临床主要应用于振奋精神，可致欣快感。此类药物反复使用易形成心理依赖。此外，合成类固醇药物作为兴奋剂也有滥用现象。

(6) 鸦片类：包括吗啡、可待因类、罂粟碱等。吗啡是鸦片中主要的有效成分，医疗上主要用于镇静、止痛。吗啡及其衍生物包括海洛因(二醋吗啡)、可待因是当今世界成瘾问题最严重的毒品之一。吗啡样镇痛作用的人工合成镇痛药物，如哌替啶、美沙酮等药物使用也会成瘾。

预防青春期物质滥用的有效方法是加强青春期抵制滥用物质的宣传和教育，积极努力的对青少年进行心理疏导和精神帮助。

对物质滥用的青少年成功的长期处理方法是在生理解毒后进行连续的医学随访和提供适宜的社会和心理支持。

3. 青少年伤害　青少年时期是生命力最旺盛、死亡率最低的时期，但伤害是威胁青少年健康的严重卫生问题。全球每天有高达 16 000 人死于伤害，即全年超过 500 万，中国有 70 万，其中青少年约占半数，伤害是我国 1~19 岁人口的首位死亡原因。

伤害(injury)是指因为能量(机械能、热能、电能等)的传递或干扰超过人体的耐受性，造成组织损伤、窒息，导致缺氧和刺激引起的创伤。因此，伤害不只限于躯体组织的损伤或功能障碍，还可导致精神创伤或心理障碍。伤害可以分为非故意伤害和故意伤害两大类。伤害死因顺位依次为意外跌落、车祸、自杀、意外中毒和溺水；在 15~19 岁，其顺位为自杀、车祸、意外中毒、溺水、意外跌落和他杀。

伤害发生的个人因素包括个体状态差异，如生理节律、神经系统成熟度、智能及事故倾向性等；性格与行为，如病态性格、社会心理失衡等；生活与遭遇，如紧张、压力等。儿童的身体和心理发育水平及状态是影响儿童意外伤害发生的重要因素。环境因素包括家庭因素和社会因素等。

常见伤害有：

(1) 自杀：自杀是指自愿的、自己动手让自己死亡的行为。是一种自我惩罚和毁灭的行为。自杀的原因有：

1) 遗传因素：有自杀行为的青少年有时可有家族自杀行为倾向，其父母往往有企图自杀的历史。单卵双生子有一个自杀的，发生双生同胞自杀的可能性增大。

2) 心理障碍：精神疾患，如抑郁症、厌世症、边缘人格、攻击性行为等，与青少年自杀有密切的关系。

3) 环境因素：父母不和睦、有不良行为，亲子关系紧张，可使青少年产生自杀行为。学校课程负担重、考试失败是近年来自杀的重要原因。其他，如失恋、性行为问题、物质滥用等与自杀也有密切关系。

对有自杀企图的青少年需要心理专家的咨询，最好能够住院帮助解决存在的冲突及提供安全场所。在自杀发生前，常有许多心理与行为的改变，这些改变或症候可被父母、同学或同伴发现，应早期采取措施，防止自杀的发生。

(2) 暴力：指一种以威胁或身体力量对某人或一群人造成伤害或死亡。在美国，青少年枪杀在逐年增加。青少年暴力行为与发生在家庭内外的暴力有关，由于在儿童期受虐待和被忽视、目击暴力、青少年性乱和体罚、遭受暴力和攻击，可使青少年今后发生暴力行为和犯罪。

对有暴力行为的青少年需要识别和干预。有进攻行为的青少年常伴有精神发育迟滞、学习困难、中重度语言障碍和心理障碍，如注意缺陷多动综合征等。

预防暴力需要依靠改变个人行为、改善家庭环境、提高社区和全社会的整体环境的共同作用。

笔记

(3) 车祸：即道路交通伤害，是指车辆，如汽车、摩托车、自行车等交通工具在公用道路上行驶过程中，因违章行为或过失发生碰撞、颠覆等造成人身伤亡或经济损失的事故。车祸的原因包括：

1) 内源性因素：缺乏经验、未察觉到危险、不遵守交通规则和青少年的冒险行为。某些因素可改变心理状况，促使车祸发生，如紧张性情绪、酒精或药物的使用等。

2) 环境因素：如道路设计和质量问题；车辆安全因素，如刹车的制动性不好，没有防护设施(如头盔)；气候因素，如在雨、雪、雾等不利气候条件下车祸发生增加。

伤害的预防与控制措施包括伤害监测、伤害干预措施研究、改善环境、加强安全防范措施、开展健康教育和各种宣传以及建立相关的法律和法规，如制定有毒物品包装、易燃物管理及儿童乘车安全的法规等。

（毛　萌）

参考文献

1. 黎海芪，毛萌. 儿童保健学. 北京：人民卫生出版社，2009：116.
2. 刘湘云，陈荣华，赵正言. 儿童保健学. 南京：江苏科学技术出版社，2011：280-290.
3. 毛萌. 儿科学. 北京：高等教育出版社，2007：49-56.

笔记



第七章　新生儿与新生儿疾病

第一节　概　述

新生儿（neonate，newborn）系指从脐带结扎到生后28天内的婴儿。新生儿学（neonatology）是研究新生儿生理、病理、疾病防治及保健等方面的学科。新生儿学原属儿科学范畴，近数十年来发展十分迅速，现已逐渐形成独立的学科。新生儿是胎儿的延续，与产科密切相关，因此，又是围生医学（perinatology）的一部分。

围生医学是研究胎儿出生前后影响胎儿和新生儿健康的一门学科，涉及产科、新生儿科和相关的遗传、生化、免疫、生物医学工程等领域，是一门边缘学科，并与提高人口素质、降低围生儿死亡率密切相关。围生期（perinatal period）是指产前、产时和产后的一个特定时期。目前国际上对于围生期的定义有多种表达：①自妊娠28周（此时胎儿体重约1000g）至生后7天；②自妊娠20周（此时胎儿体重约500g）至生后28天；③妊娠28周至生后28天WHO和国际疾病分类ICD-10定义为孕22周至生后7天。我国目前采用第一种定义。围生期的婴儿称围生儿。由于经历了从宫内向宫外环境转换阶段，因此，其死亡率和发病率均居人的一生之首，尤其是生后24小时内。

【新生儿分类】

新生儿分类有不同的方法。临床上常用的有根据胎龄、出生体重，出生体重和胎龄的关系及出生后周龄等分类方法。

1．根据出生时胎龄分类　胎龄（gestational age，GA）是指从最后1次正常月经第1天起至分娩时止，通常以周表示，分为足月儿（full term infant）、早产儿（preterm infant）和过期产儿（post-term infant）。①足月儿：37周≤GA<42周（260~293天）的新生儿；②早产儿：GA<37周（<259天的新生儿），其中GA<28周者称为极早早产儿或超未成熟儿；34周≤GA<37周（239~259天）的早产儿称为晚期早产（late preterm）儿；③过期产儿：GA≥42周（≥294天）的新生儿。

2．根据出生体重分类　出生体重（birth weight，BW）指出生后1小时内的体重，分为正常出生体重（normal birth weight，NBW）儿、低出生体重（low birth weight，LBW）儿和巨大（macrosomia）儿。①正常出生体重儿：BW≥2500g并≤4000g的新生儿。②低出生体重儿：BW<2500g的新生儿，其中BW<1500g称为极低出生体重（very low birth weight，VLBW）儿，BW<1000g称为超低出生体重（extremely low birth weight，ELBW）儿。LBW儿中大多是早产儿，也有足月或过期小于胎龄儿。③巨

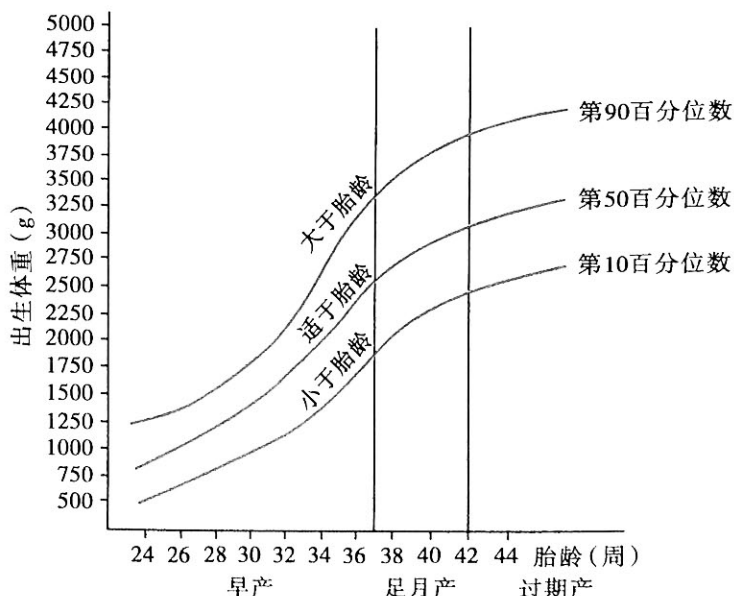


图7-1　新生儿胎龄与出生体重的百分位曲线

笔记

大儿：BW>4000g 的新生儿。

3. **根据出生体重和胎龄的关系分类**　分为适于胎龄(appropriate for gestational age，AGA)儿、小于胎龄(small for gestational age，SGA)儿和大于胎龄(large for gestational age，LGA)儿(图 7-1)。①适于胎龄儿：婴儿的 BW 在同胎龄平均出生体重的第 10~90 百分位之间；②小于胎龄儿：婴儿的 BW 在同胎龄平均出生体重的第 10 百分位以下；③大于胎龄儿：婴儿的 BW 在同胎龄平均出生体重的第 90 百分位以上。我国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重值见表 7-1。

表 7-1　我国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重值*

胎龄(周)	平均值(g)	标准差(g)	第 3 百分位数(g)	第 10 百分位数(g)	第 50 百分位数(g)	第 90 百分位数(g)	第 97 百分位数(g)
28	1389	302	923	972	1325	1799	2071
29	1475	331	963	1057	1453	2034	2329
30	1715	400	1044	1175	1605	2255	2563
31	1943	512	1158	1321	1775	2464	2775
32	1970	438	1299	1488	1957	2660	2968
33	2133	434	1461	1670	2147	2843	3142
34	2363	449	1635	1860	2340	3013	3299
35	2560	414	1815	2051	2530	3169	3442
36	2708	401	1995	2238	2712	3312	3572
37	2922	368	2166	2413	2282	3442	3690
38	3086	376	2322	2569	3034	3558	3798
39	3197	371	2457	2701	3162	3660	3899
40	3277	392	2562	2802	3263	3749	3993
41	3347	396	2632	2865	3330	3824	4083
42	3382	413	2659	2884	3359	3885	4170
43	3359	448	2636	2852	3345	3932	4256
44	3303	418	2557	2762	3282	3965	4342

注：*，摘自中国 15 城市新生儿体格发育科研协作组资料(1986~1987 年)

4. **根据出生后周龄分类**　分为早期新生儿(early newborn)和晚期新生儿(late newborn)。①早期新生儿：生后 1 周以内的新生儿，也属于围生儿，其发病率和死亡率在整个新生儿期最高，需要加强监护和护理；②晚期新生儿：出生后第 2~4 周末的新生儿。

5. **高危儿**(high risk infant)　指已发生或可能发生危重疾病而需要监护的新生儿。常见于以下情况：①母亲疾病史：孕母有糖尿病、感染、慢性心肺疾患、吸烟、吸毒或酗酒史，母亲为 Rh 阴性血型，过去有死胎、死产或性传播疾病史等；②母孕史：孕母年龄 >40 岁或 <16 岁，母孕期有阴道流血、妊娠高血压、先兆子痫、子痫、羊膜早破、胎盘早剥、前置胎盘等；③分娩史：难产、手术产、急产、产程延长、分娩过程中使用镇静或止痛药物史等；④新生儿：窒息、多胎儿、早产儿、小于胎龄儿、巨大儿、宫内感染和先天性畸形等。

【新生儿病房分级】

1. 根据医护水平及设备条件将新生儿病房分为三级：①Ⅰ级新生儿病房(level Ⅰ nursery)：即普通婴儿室，适于健康新生儿，主要任务是指导父母护理技能和方法以及对常见遗传代谢疾病进行筛查。母婴应同室，以利于母乳喂养及建立母婴相依感情，促进婴儿身心健康。②Ⅱ级新生儿病房(level Ⅱ nursery)：即普通新生儿病房，适于胎龄 >32 周、出生体重≥1500g(发达国家为胎龄 >30 周、出生体重≥1200g)的早产儿及有各种疾病而又无须循环或呼吸支持、监护的婴儿。

笔记

③Ⅲ级新生儿病房(level Ⅲ nursery):即新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit,NICU),是集中治疗Ⅰ、Ⅱ级新生儿病房转来的危重新生儿的病室。NICU应具备高水平的新生儿急救医护人员及新生儿转运系统,一般应设立在医学院校的附属医院或较大的儿童医院。

2. NICU收治对象　①应用辅助通气及拔管后24小时内的新生儿;②重度围生期窒息儿;③严重心肺疾病、高胆红素血症、寒冷损伤或呼吸暂停儿;④外科大手术术后(尤其是24小时内);⑤出生体重<1500g的早产儿;⑥接受全胃肠外营养,或需换血术者;⑦顽固性惊厥者;⑧多器官功能衰竭(如休克、DIC、心力衰竭、肾衰竭等)者。

3. NICU配备完善的监护设备及报警系统,以进行各种生命体征的监测。①心电监护:主要监测患儿的心率、心律和心电波形变化。②呼吸监护:主要监测患儿的呼吸频率、节律变化及呼吸暂停。③血压监护:有直接测压法(创伤性)和间接测压法(无创性)两种。前者经动脉(多为脐动脉)插入导管直接连续测量血压。其测量值准确,但操作复杂,并发症多,临床仅在周围灌注不良时应用;后者是将袖带束于患儿上臂间接、间断测量,自动显示收缩压、舒张压和平均动脉压。其测量值准确性不及直接测压法,但方法简便,无并发症,是目前国内NICU最常用的血压监测方法。④体温监测:置婴儿于热辐射式抢救台上或暖箱内,将体温监测仪传感器分别置于腹壁皮肤和肛门内,其腹壁皮肤温度、核心温度和环境温度自动连续显示。⑤血气监测:包括经皮氧分压($TcPO_2$)、二氧化碳分压($TcPCO_2$)及脉搏氧饱和度监护仪(transcutaneous oxygen saturation,$TcSO_2$),具有无创、连续、自动、操作简便并能较好地反映自身血气变化的趋势等优点,但测量值较动脉血气值有一定差距,尤其在周围血液循环灌注不良时,其准确性更差,因此,应定期检测动脉血气。由于$TcSO_2$相对较准确,故是目前NICU中血氧动态监测的常用手段。

近数十年来,由于NICU的普遍建立,新生儿病死率和远期发病率已明显下降。

第二节　正常足月儿和早产儿的特点与护理

正常足月儿(normal term infant)是指胎龄≥37周并<42周,出生体重≥2500g并≤4000g,无畸形或疾病的活产婴儿。早产儿,又称未成熟儿(preterm infant;premature infant),近年来我国早产儿的发生率呈逐年上升的趋势,从1985年的4.5%上升至目前的8.1%,死亡率约为12.7%~20.8%,且胎龄越小,体重越轻,死亡率越高。根据加拿大新生儿协作网2010年资料显示,出生体重500~750g和1250~1500g的婴儿存活率分别为68%和98%;但出生体重在1500g以下者死亡人数占整个新生儿死亡人数的50%以上,而占伤残婴儿的50%,是医学和伦理学领域面临的最大挑战之一。因此,预防早产对于降低新生儿死亡率,减少儿童的伤残率均具有重要意义。母孕期感染、吸烟、酗酒、吸毒、外伤、生殖器畸形、过度劳累及多胎等是引起早产的主要原因。另外,种族和遗传因素与早产也有一定的关系。

1. 正常足月儿和早产儿外观特点　不同胎龄的正常足月儿与早产儿在外观上各具特点(表7-2),因此可根据初生婴儿的体格特征和神经发育成熟度来评定其胎龄。

2. 正常足月儿和早产儿生理特点

(1)呼吸系统:胎儿肺内充满液体。自然分娩时,胎儿肺泡上皮细胞钠离子通道(epithelial sodium channel,ENaC)在氧和各种激素(如儿茶酚胺、糖皮质激素、甲状腺激素)的激活下表达迅速上调,致使肺泡上皮细胞由分泌为主突然切换为吸收模式,肺内液体明显减少。足月分娩时胎儿肺液约30~35ml/kg,经产道挤压后约1/3~1/2肺液由口鼻排出,其余的肺液在建立呼吸后由肺间质内毛细血管和淋巴管吸收。选择性剖宫产儿由于缺乏产道的挤压和自然分娩过程中所形成的促进肺液清除的肺部微环境,会导致肺液吸收延迟,引起新生儿暂时性呼吸困难(transitory tachypnea of newborn,TTN)。新生儿呼吸频率较快,安静时约为40次/分左右,如持续

笔记

表 7-2 足月儿与早产儿外观特点

	足月儿	早产儿
皮肤	红润、皮下脂肪丰满和毳毛少	绛红、水肿和毳毛多
头	头大(占全身比例的 1/4)	头更大(占全身比例的 1/3)
头发	分条清楚	细而乱
耳壳	软骨发育好、耳舟成形、直挺	软、缺乏软骨、耳舟不清楚
乳腺	结节 >4mm,平均 7mm	无结节或结节 <4mm
外生殖器		
男婴	睾丸已降至阴囊	睾丸未降或未全降
女婴	大阴唇遮盖小阴唇	大阴唇不能遮盖小阴唇
指(趾)甲	达到或超过指(趾)端	未达指(趾)端
跖纹	足纹遍及整个足底	足底纹理少

超过 60~70 次 / 分称呼吸急促,常由呼吸或其他系统疾病所致。胸廓呈圆桶状,肋间肌薄弱,呼吸主要靠膈肌的升降,呈腹式呼吸。呼吸道管腔狭窄,黏膜柔嫩,血管丰富,纤毛运动差,易致气道阻塞、感染、呼吸困难及拒乳。

早产儿由于:①呼吸中枢发育不成熟,对低氧、高碳酸血症反应不敏感;②红细胞内缺乏碳酸酐酶,碳酸分解为二氧化碳的数量减少,因而不能有效地刺激呼吸中枢;③肺泡数量少,呼吸道黏膜上皮细胞呈扁平立方形,毛细血管与肺泡间距离较大,气体交换率低;④呼吸肌发育不全,咳嗽反射弱,因此,早产儿呼吸浅快不规则,易出现周期性呼吸(5~10 秒短暂的呼吸停顿后又出现呼吸,不伴有心率、血氧饱和度变化及青紫)及呼吸暂停(apnea)或青紫。呼吸暂停是指呼吸停止 >20 秒,伴心率 <100 次 / 分及发绀。其发生率与胎龄有关,胎龄越小、发生率越高,常于生后第 1、2 天出现。因肺泡表面活性物质少,易发生呼吸窘迫综合征。由于肺发育不成熟,易感高气道压力、高容量、高浓度氧、感染以及炎性损伤而致支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD),即慢性肺疾病(chronic lung disease,CLD)。

(2) 循环系统:出生后血液循环动力学发生重大变化:①脐带结扎,胎盘 - 脐血循环终止;②出生后呼吸建立、肺膨胀,肺循环阻力下降,肺血流增加;③回流至左心房血量明显增多,体循环压力上升;④卵圆孔功能上关闭;⑤动脉血氧分压升高,动脉导管功能性关闭,从而完成了胎儿循环向成人循环的转变。严重肺炎、酸中毒、低氧血症时,肺血管压力升高,当压力等于或超过体循环时,可致卵圆孔、动脉导管重新开放,出现右向左分流,称持续胎儿循环(persistent fetal circulation,PFC),即新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn,PPHN)。新生儿心率波动范围较大,通常为 90~160 次 / 分。足月儿血压平均为 70/50mmHg。

早产儿心率偏快,血压较低,部分早产儿早期可有动脉导管开放。

(3) 消化系统:足月儿出生时吞咽功能已完善,但食管下部括约肌松弛,胃呈水平位,幽门括约肌较发达,易溢乳甚至呕吐。消化道面积相对较大,管壁薄、黏膜通透性高,有利于大量的流质及乳汁中营养物质的吸收,但肠腔内毒素和消化不全产物也容易进入血液循环,引起中毒症状。除淀粉酶外,消化道已能分泌充足的消化酶,因此不宜过早喂淀粉类食物。胎便由胎儿肠道分泌物、胆汁及咽下的羊水等组成,呈糊状,为墨绿色。足月儿在生后 24 小时内排胎便,约 2~3 天排完。若生后 24 小时仍不排胎便,应排除肛门闭锁或其他消化道畸形。肝内尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶的量及活力不足,是生理性黄疸的主要原因,同时对多种药物处理能力(葡萄糖醛酸化)低下,易发生药物中毒。

早产儿吸吮力差,吞咽反射弱,胃容量小,常出现哺乳困难或乳汁吸入引起吸入性肺炎。消化酶含量接近足月儿,但胆酸分泌少,脂肪的消化吸收较差。缺氧缺血、炎性损伤或喂养不当等

笔记

不利因素易引起坏死性小肠结肠炎。由于胎粪形成较少及肠蠕动差,胎粪排出常延迟。肝功能更不成熟,生理性黄疸程度较足月儿重,持续时间更长,且易发生核黄疸。肝脏合成蛋白能力差,糖原储备少,易发生低蛋白血症、水肿或低血糖。

(4) 泌尿系统:足月儿出生时肾结构发育已完成,但功能仍不成熟。肾稀释功能虽与成人相似,但其肾小球滤过率低、浓缩功能差,故不能迅速有效地处理过多的水和溶质,易发生水肿。新生儿一般在生后 24 小时内开始排尿,少数在 48 小时内排尿,1 周内每日排尿可达 20 次。

早产儿肾浓缩功能更差,肾小管对醛固酮反应低下,对钠的重吸收功能差,易出现低钠血症。葡萄糖阈值低,易发生糖尿。碳酸氢根阈值极低和肾小管排酸能力差。由于普通牛乳中蛋白质含量及酪蛋白比例均高,可致内源性氢离子增加,当超过肾小管的排泄能力时,引起晚期代谢性酸中毒(late metabolic acidosis),表现为面色苍白、反应差、体重不增和代谢性酸中毒。因此人工喂养的早产儿应采用早产儿配方奶粉。

(5) 血液系统:足月儿出生时血红蛋白为 170g/L(140~200g/L)。由于刚出生时入量少、不显性失水等原因,可致血液浓缩,血红蛋白值上升。通常生后 24 小时达峰值,约于第 1 周末恢复至出生时水平,以后逐渐下降。生后 1 周内静脉血血红蛋白 <140g/L(毛细血管血红蛋白高 20%)定义为新生儿贫血。血红蛋白中胎儿血红蛋白占 70%~80%,5 周后降至 55%,随后逐渐被成人型血红蛋白取代。网织红细胞数初生 3 天内为 0.04~0.06,4~7 天迅速降至 0.005~0.015,4~6 周回升至 0.02~0.08。血容量为 85~100ml/kg,与脐带结扎时间有关。脐带结扎延迟,胎儿可从胎盘多获得 35% 的血容量。白细胞数生后第 1 天为 $(15\sim20)\times10^9$/L,3 天后明显下降,5 天后接近婴儿值。分类中以中性粒细胞为主,4~6 天与淋巴细胞相近,以后淋巴细胞占优势。血小板数与成人相似。由于胎儿肝脏维生素 K 储存量少,凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ活性较低。

早产儿血容量为 85~110ml/kg,周围血中有核红细胞较多,白细胞和血小板稍低于足月儿。大多数早产儿第 3 周末嗜酸性粒细胞增多,并持续 2 周左右。由于早产儿红细胞生成素水平低下、先天性铁储备少、血容量迅速增加,"生理性贫血"出现早,而且胎龄越小,贫血持续时间越长,程度越严重。

(6) 神经系统:新生儿脑相对大,但脑沟、脑回仍未完全形成。新生儿出生后头围生长速率每月为 1.1cm,至生后 40 周左右逐渐减缓。脊髓相对长,其末端约在第 3、4 腰椎下缘,故腰穿时应在第 4、5 腰椎间隙进针。足月儿大脑皮质兴奋性低,睡眠时间长,觉醒时间一昼夜仅为 2~3 小时。大脑对下级中枢抑制较弱,且锥体束、纹状体发育不全,常出现不自主和不协调动作。新生儿出生时已具备多种暂时性原始反射。临床上常用的原始反射如下:①觅食反射(rooting reflex):用左手托婴儿呈半卧位,右手示指触其一侧面颊,婴儿反射性地头转向该侧;②吸吮反射(sucking reflex):将乳头或奶嘴放入婴儿口内,会出现有力的吸吮动作;③握持反射(grasp reflex):将物品或手指置入婴儿手心中,婴儿立即将其握紧;④拥抱反射(Moro reflex):新生儿仰卧位,拍打床面后婴儿双臂伸直外展,双手张开,然后上肢屈曲内收,双手握拳呈拥抱状。

正常情况下,上述反射生后数月自然消失。新生儿期如这些反射减弱或消失,或数月后仍不消失,常提示有神经系统疾病。此外,正常足月儿也可出现年长儿的病理性反射,如凯尔尼格征(Kernig 征)、Babinski 征和 Chvostek 征等,腹壁和提睾反射不稳定,偶可出现阵发性踝阵挛。

早产儿神经系统成熟度与胎龄有关,胎龄越小,原始反射越难引出或反射不完全。此外,早产儿,尤其是极低出生体重儿脑室管膜下存在发达的胚胎生发基质,易发生脑室周围 - 脑室内出血及脑室周围白质软化。

(7) 体温:新生儿体温调节中枢功能尚不完善,皮下脂肪薄,体表面积相对较大,皮肤表皮角化层差,易散热,早产儿尤甚。寒冷时无寒战反应而靠棕色脂肪化学产热。生后环境温度显著低于宫内温度,散热增加,如不及时保温,可发生低体温、低氧血症、低血糖和代谢性酸中毒或寒冷损伤。中性温度(neutral temperature)是指机体维持体温正常所需的代谢率和耗氧量最低时的

笔记

环境温度。出生体重、生后日龄不同，中性温度也不同，出生体重越低、日龄越小，所需中性温度越高（表7-3）。新生儿正常体表温度为36.0~36.5℃，正常核心（直肠）温度为36.5~37.5℃。不显性失水过多可增加热的消耗，适宜的环境湿度为50%~60%。环境温度过高、进水少及散热不足，可使体温增高，发生脱水热。

表7-3 不同出生体重新生儿的中性温度

出生体重（kg）	中性温度			
	35℃	34℃	33℃	32℃
1	初生10天内	10天以后	3周以后	5周以后
1.5	—	初生10天内	10天以后	4周以后
2	—	初生2天内	2天以后	3周以后
>2.5	—	—	初生2天内	2天以后

早产儿体温调节中枢功能更不完善，棕色脂肪少，产热能力差，寒冷时更易发生低体温，甚至硬肿症。汗腺发育差，环境温度过高时体温亦易升高。

（8）能量及体液代谢：新生儿基础热量消耗为209kJ/kg，每日总热量约需418~502kJ/kg。早产儿吸吮力弱，消化功能差，在生后数周内常不能达到上述需要量，因此常需肠道外营养。

初生婴儿体内含水量占体重的70%~80%，且与出生体重及日龄有关。出生体重越低、日龄越小，含水量越高，故新生儿需水量因出生体重、胎龄、日龄及临床情况而异。生后第1天需水量为每日60~100ml/kg，以后每日增加30ml/kg，直至每日150~180ml/kg。生后体内水分丢失较多，体重下降，约1周末降至最低点（小于出生体重的10%，早产儿为15%~20%），10天左右恢复到出生时体重，称生理性体重下降。早产儿体重恢复的速度较足月儿慢。

足月儿钠需要量为1~2mmol/（kg·d），<32周的早产儿为3~4mmol/（kg·d）；初生婴儿10天内一般不需补钾，以后需要量为1~2mmol/（kg·d）。

（9）免疫系统：新生儿非特异性和特异性免疫功能均不成熟。皮肤黏膜薄嫩易损伤；脐残端未完全闭合，离血管近，细菌易进入血液；呼吸道纤毛运动差，胃酸、胆酸少，杀菌力差；同时分泌型IgA缺乏，易发生呼吸道和消化道感染。血脑屏障发育未完善，易患细菌性脑膜炎。血浆中补体水平低，调理素活性低，多形核白细胞产生及储备均少，且趋化性及吞噬能力低下，早产儿尤甚。免疫球蛋白IgG虽可通过胎盘，但与胎龄相关，胎龄越小，IgG含量越低；IgA和IgM不能通过胎盘，因此易患细菌感染，尤其是革兰阴性杆菌感染。抗体免疫应答低下或迟缓，尤其是对多糖类疫苗和荚膜类细菌。T细胞免疫功能低下是新生儿免疫应答无能的主要原因，早产儿更差。随着生后不断接触抗原，T细胞渐趋成熟。

（10）常见的几种特殊生理状态：①生理性黄疸：参见本章第九节。②“马牙”和“螳螂嘴”：在口腔上腭中线和齿龈部位，有黄白色、米粒大小的小颗粒，是由上皮细胞堆积或黏液腺分泌物积留形成，俗称“马牙”，数周后可自然消退；两侧颊部各有一隆起的脂肪垫，有利于吸吮乳汁。两者均属正常现象，不可挑破，以免发生感染。少数初生婴儿在下切齿或其他部位有早熟齿，称新生儿齿，通常不需拔除。③乳腺肿大和假月经：男女新生儿生后4~7天均可有乳腺增大，如蚕豆或核桃大小，2~3周消退。此现象与新生儿刚出生时体内存有一定数量来自于母体的雌激素、孕激素和催激素有关。通常雌激素和孕激素可使乳腺肿大，并且在一定程度上起着抑制催激素的作用。但新生儿出生后体内的雌激素和孕激素很快消失，而催激素却能维持较长时间，且又失去了被抑制的因素，因此导致新生儿乳腺肿大，部分婴儿乳房甚至可分泌出一些奶汁来。切忌挤压，以免感染。部分女婴生后5~7天阴道流出少许血性分泌物，或大量非脓性分泌物，可持续1周。此由于来自母体的雌激素突然中断所致。④新生儿红斑及粟粒疹：生后1~2天，在头部、躯干及四肢常出现大小不等的多形性斑丘疹，称为“新生儿红斑”，1~2天后自然消失。也可

笔记

因皮脂腺堆积，在鼻尖、鼻翼、颜面部形成小米粒大小黄白色皮疹，称为“新生儿粟粒疹”，脱皮后自然消失。

3. **足月儿及早产儿护理**

(1) 保温：生后应立即用预热的毛巾擦干新生儿，并采取各种保暖措施，使婴儿处于中性温度中。早产儿，尤其是出生体重 <2000g 或低体温者，应置于温箱中，并根据胎龄、出生体重、日龄选择中性环境温度。温箱中的湿化装置易滋生“水生菌”，故应每日换水，并加 1 : 10 000 硝酸银 2ml。无条件者可采取其他保暖措施，如用热水袋(应注意避免烫伤)等。因新生儿头部表面积大，散热量多，寒冷季节应戴绒布帽。

(2) 喂养：正常足月儿生后半小时即可抱至母亲处哺乳，以促进乳汁分泌，提倡按需哺乳。无母乳者可给配方乳，每 3 小时 1 次，每日 7~8 次。奶量根据所需热量及婴儿耐受情况计算，遵循从小量渐增的原则，以吃奶后安静、无腹胀和理想的体重增长(约 15~30g/d，平均约为 20g/d)为标准(生理性体重下降期除外)。

早产儿也应酌情尽早母乳喂养。与足月人乳相比，早产儿的母乳含有更多的蛋白质、必需脂肪酸、能量、矿物质、微量元素和 IgA，可使早产儿在较短期恢复到出生体重。对吸吮能力差、吞咽功能不协调的小早产儿，或有病者可由母亲挤出乳汁经管饲喂养。也可暂行人工喂养，但应用早产儿配方奶。哺乳量应因人而异，原则上是胎龄越小，出生体重越低，每次哺乳量越少，喂奶间隔时间也越短，且根据喂养后有无腹胀、呕吐、胃内残留(管饲喂养)及体重增长情况(理想的是每天增长 10~15g/kg)进行调整。对于极低出生体重儿或极早早产儿可试行微量肠道喂养，哺乳量不能满足所需热量者应辅以静脉营养。应为早产儿提供营养素的质和量均满足类似于胎儿宫内生长速率和与之相符的满意功能状态。对于出院时矫正胎龄已达到 AGA 儿标准的早产儿，应尽可能给予母乳喂养；如无母乳者，可给予标准的婴儿配方乳喂养。对于出院时矫正胎龄为 SGA 儿的婴儿，母乳喂养儿应加母乳强化剂；而配方乳喂养儿应选用含较高蛋白质、矿物质、微量元素的早产儿出院后配方乳喂养，直至达到追赶生长。长期营养摄入低于期望值将导致宫外生长迟缓(extrauterine growth retardation / restriction，EUGR)，即出生后的体重、身高或头围低于相应胎龄的第 10 百分位。营养摄入过量将会导致远期潜在的不利影响，如胰岛素抵抗性糖尿病、脂质代谢病及心血管疾病等。

(3) 呼吸管理：保持呼吸道通畅，早产儿仰卧时可在肩下放置软垫，避免颈部弯曲。低氧血症时予以吸氧，应以维持动脉血氧分压 50~80mmHg(早产儿 50~70mmHg)或经皮血氧饱和度 90%~95%(<29 周的早产儿维持在 85%~92%)为宜。切忌给早产儿常规吸氧，以防吸入高浓度氧或吸氧时间过长导致早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity，ROP)或 BPD。呼吸暂停者可经弹、拍打足底等恢复呼吸，可同时给予甲基黄嘌呤类药物，如枸橼酸咖啡因和氨茶碱，前者安全性较大，不需常规监测血药浓度。首次负荷量为 20mg/(kg·d)，以后 5mg/(kg·d)维持，可酌情持续用至纠正胎龄 34~35 周。继发性呼吸暂停应针对病因进行治疗。

(4) 预防感染：婴儿室工作人员应严格遵守消毒隔离制度。接触新生儿前应严格洗手；护理和操作时应注意无菌；工作人员或新生儿如患感染性疾病应立即隔离，防止交叉感染；避免过分拥挤，防止空气污染和杜绝乳制品污染。

(5) 维生素和微量元素补充：足月儿生后应肌内注射 1 次维生素 K_1 0.5~1mg，早产儿连用 3 天。生后 4 天加维生素 C 50~100mg/d，10 天后加维生素 A 500~1000IU/d 及维生素 D 400~1000IU/d，4 周后添加铁剂。足月儿每日给元素铁 2mg/kg，极低出生体重儿每日给 3~4mg/kg，并同时加用维生素 E 25U 和叶酸 2.5mg，每周 2 次。极低出生体重儿出生后应给予重组人类红细胞生成素，每周 600~750IU/kg，皮下注射，分 3 次给药，可减少输血需要。

(6) 皮肤黏膜护理：①勤洗澡，保持皮肤清洁。每次大便后用温水清洗臀部，勤换尿布，防止红臀或尿布疹发生。②保持脐带残端清洁和干燥。一般生后 3~7 天残端脱落，脱落后如有黏液

笔记

或渗血，应用碘伏消毒或重新结扎；如有肉芽组织，可用硝酸银烧灼局部；如有化脓感染，除局部用双氧水或碘酒消毒外，同时酌情应用适当的抗生素治疗。③口腔黏膜不宜擦洗。④衣服宜宽大、质软、不用纽扣。应选用柔软、吸水性强的尿布。

(7) 预防接种：①卡介苗：生后3天接种，目前新生儿接种卡介苗有皮上划痕和皮内注射两种方法。皮内接种后2~3周出现红肿硬结，约10mm×10mm，中间逐渐形成白色小脓疱，自行穿破后呈溃疡，最后结痂脱落并留下一永久性圆形瘢痕。皮上接种1~2周即出现红肿，3~4周化脓结痂，1~2个月脱落痊愈，并留下一凹陷的划痕瘢痕。早产儿、有皮肤病变或发热等其他疾病者应暂缓接种；对疑有先天性免疫缺陷的新生儿，绝对禁忌接种卡介苗，以免发生全身感染而危及生命。②乙肝疫苗：生后24小时内、1个月、6个月时应各注射重组酵母乙肝病毒疫苗1次，每次5μg。母亲为乙肝病毒携带者，婴儿应于生后6小时内肌内注射高价乙肝免疫球蛋白(HBIG)100~200IU，同时换部位注射重组酵母乙肝病毒疫苗10μg。如母亲为HBeAg和HBV-DNA阳性患者，患儿生后半个月时应再使用相同剂量HBIG一次。

(8) 新生儿筛查：应开展先天性甲状腺功能减退症及苯丙酮尿症等先天性代谢缺陷病的筛查。

第三节 胎儿宫内生长异常

一、宫内生长迟缓和小于胎龄儿

宫内生长迟缓(intrauterine growth restriction/retardation，IUGR)与小于胎龄(SGA)儿并非同义词。IUGR是指由于胎儿、母亲或胎盘等各种不利因素导致胎儿在宫内生长模式偏离或低于其生长预期，即偏离了其遗传潜能。其发生率为所有妊娠的5%~8%，而在低出生体重儿中占38%~80%。IUGR常导致婴儿出生体重SGA，但也可能不是SGA。SGA儿是指新生儿出生体重小于同胎龄儿平均出生体重的第10百分位或2SD，有早产、足月、过期产小于胎龄儿之分。其原因可能是病理因素，如IUGR所致；也可能是非病理性，如性别、种族、胎次差异等，因此，虽小于胎龄，但健康。从整体上来看，SGA和IUGR婴儿围生期死亡率及远期发病率均明显高于适于胎龄儿。

【病因】

宫内生长迟缓或SGA常由母亲、胎儿、胎盘等因素所致。

1. 母亲因素 ①孕母年龄过大或过小、身材矮小。②孕母经济状况、文化背景差，营养不良(尤其发生在孕晚期时对出生体重影响最明显)、严重贫血、微量元素缺乏等，是发展中国家常见的IUGR原因。③缺氧或血供障碍：如原发性高血压或妊娠期高血压疾病、血管性疾病、晚期糖尿病，慢性肺、肾疾患，居住在海拔较高处等，均可因子宫、胎盘血流减少而影响胎儿生长。研究发现，IUGR程度与妊娠期高血压疾病的严重程度和发病时间相关。妊娠期高血压疾病发生在孕早期IUER程度最严重，且其中50%的婴儿出生时体重SGA。④孕母抽烟：在发达国家常作为单一的、最重要的致IUGR因素；其他的有吸毒、应用对胎儿有损伤的药物、接触放射线等。

2. 胎儿因素 ①慢性宫内感染(如TORCH感染)是导致IUGR的重要原因，尤其当感染发生在孕早期，正值胎儿器官形成期，可引起细胞破坏或数目减少；②双胎或多胎；③染色体畸变及染色体疾病，如唐氏综合征、猫叫综合征等；④遗传代谢病；⑤性别、胎次不同：女婴、第一胎平均出生体重通常低于男婴和以后儿胎；另外，种族或人种不同，出生体重也有差异。

3. 胎盘因素 胎儿通过胎盘从母体摄取营养。胎儿近足月时，其体重与胎盘重量、绒毛膜面积呈正相关。胎盘营养转运能力取决于胎盘大小、形态学、血流及转运物质(尤其是关键营养素)是否丰富。母亲子宫异常(解剖异常、子宫肌瘤)，胎盘功能不全，如小胎盘、胎盘绒毛广泛损伤或胎盘血管异常、胎盘梗死、慢性胎盘早剥，将影响胎盘的转运功能。胎儿对于胎盘营养物质

笔记

的转运和吸收也受到其本身基因的调控。此外，脐带附着异常、双血管脐带等也均影响胎儿生长。

4. 内分泌因素 任何一种激素先天性缺陷均可致胎儿生长迟缓，如胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)，尤其是 IGF-1(主要调节孕后期胎儿及新生儿生后早期的生长)、IGF-2(主要调节胚胎的生长)、胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)(尤其是 IGFB P-3)以及营养物质(葡萄糖)-胰岛素-胰岛素样生长因子代谢轴等，均是调节胎儿生长的中心环节。

【临床分型】

根据重量指数(ponderal index)[出生体重(g)×100/出生身长$(cm)^3$]和身长头围之比，分为匀称型和非匀称型。

1. 匀称型 患儿出生时头围、身长、体重成比例下降，体型匀称。其重量指数 >2.00(胎龄≤37 周)，或 >2.20(胎龄 >37 周)；身长与头围比 >1.36。常由于染色体异常、遗传性疾病、先天性感染等因素影响了细胞增殖，阻碍了胎儿生长所致，损伤发生在孕早期。

2. 非匀称型 其重量指数 <2.00(胎龄≤37 周)，或 <2.20(胎龄 >37 周)；身长与头围比 <1.36。常由孕母营养因素、血管性疾病所致，如先兆子痫、慢性妊娠期高血压、子宫异常等，损伤发生在妊娠晚期，胎儿迅速生长期，胎儿体重降低与身长、头围降低不成比例，即体重小于预期的胎龄，而身长及头围与预期的胎龄相符，大脑发育常不受影响。

【并发症】

1. 围生期窒息 IUGR 儿在宫内常处于慢性缺氧环境中，故常并发围生期窒息，且多留有不同程度的神经系统后遗症。

2. 先天性畸形 染色体畸变或慢性宫内感染可引起各种先天性畸形。

3. 低血糖 由于：①肝糖原贮存减少；②糖异生底物，如脂肪酸和蛋白质缺乏，糖异生酶活力低下；③胰岛素水平相对较高，而儿茶酚胺水平较低；④游离脂肪酸和甘油三酯氧化减少，使能源系统中各种物质间转化受到限制；⑤出生时如有缺氧情况，使糖原贮存更趋于耗竭，极易发生低血糖。非匀称型由于脑重与肝重之比由正常的 3：1 增至 7：1，而其脑中糖的利用大于肝的 2 倍，故低血糖发生率更高。

4. 红细胞增多症 - 高黏滞度综合征 胎儿宫内慢性缺氧，引起红细胞生成素水平增加、红细胞增多，当静脉血的血细胞比容(HCT)≥0.65(65%)，血黏度 >18cps，可诊断为红细胞增多症 - 高黏滞度综合征。由于血黏稠度增高而影响组织正常灌注，导致全身各器官受损而出现一系列临床症状和体征，如呼吸窘迫、青紫、低血糖、心脏扩大、肝肿大、黄疸、坏死性小肠结肠炎等，并且进一步加重了低血糖和脑损伤。

5. 胎粪吸入综合征 宫内缺氧、肠蠕动增加和肛门括约肌松弛，常有胎便排入羊水。当胎儿在产前或产程中吸入污染胎粪的羊水，则引起胎粪吸入综合征。

【治疗】

1. 有围生期窒息者出生后立即进行复苏。

2. 注意保暖。有条件者置入暖箱中，维持体温在正常范围，减少能量消耗。

3. 尽早开奶，预防低血糖。注意监测血糖，及时发现低血糖，并给予治疗(详见本章第十五节)。能量不足者可给予部分静脉营养。

4. 部分换血疗法 ①周围静脉血 Hct>0.65(65%)且有症状者，应部分换血；②周围静脉血 Hct 0.60(60%)~0.70(70%)但无症状者，应每 4~6 小时监测 Hct，同时输入液体或尽早喂奶；③周围静脉血 Hct>0.70(70%)但无症状者是否换血尚存争议。换血量计算方法如下：

$$\text{换血量(ml)} = \frac{\text{实际血细胞比容} - \text{预期血细胞比容}}{\text{实际血细胞比容}} \times \text{体重(kg)} \times 100$$

(新生儿血容量为 100ml/kg，糖尿病母亲的婴儿为 80~85ml/kg)

笔记

预期血细胞比容以 0.55~0.60(55%~60%)为宜,换出血量代以补充生理盐水。

【预后】

1. 长期预后与病因、宫内受损发生的时间、持续时间、严重程度及出生后营养状况和环境有关。其围生期死亡率明显高于适于胎龄儿,围生期窒息和合并致命性先天性畸形是引起死亡的两个首要因素。

2. 大部分小于胎龄儿出生后体重增长呈追赶趋势,随后身长也出现快速增长阶段,生后第2年末达到正常水平,体格、智力发育正常。

3. 约 8% 出生体重或身长小于第 3 个百分位者出现终身生长落后。宫内感染、染色体疾病等所致严重宫内生长迟缓者可能会出现终身生长、发育迟缓和不同程度的神经系统后遗症,如学习、认知能力低下,运动功能障碍,甚至脑性瘫痪等。

4. 成年后胰岛素抵抗性糖尿病、脂质代谢病及心血管疾病等发病率高。

【预防】

1. 加强孕妇保健,避免一切不利于胎儿宫内生长的因素。

2. 加强胎儿宫内监护,及时发现胎儿宫内生长迟缓,并对孕母进行治疗。

3. 如有宫内窘迫,应立即行剖宫产。

二、大于胎龄儿

大于胎龄(LGA)儿是指出生体重大于同胎龄平均出生体重第 90 百分位或 2SD 的新生儿。出生体重 >4kg 者称巨大儿,其中有些是健康儿。

【病因】

1. **生理性因素** 父母体格高大,或母孕期食量较大,摄入大量蛋白质等。

2. **病理性因素** ①母患有未控制的糖尿病;②胰岛细胞增生症;③Rh 血型不合溶血症;④先天性心脏病(大血管错位);⑤Beckwith 综合征等。

【临床表现】

1. 由于体格较大,易发生难产而引起窒息、颅内出血或各种产伤,如颈丛和臂丛神经损伤、膈神经损伤、锁骨骨折、肝破裂以及头面部挤压伤等。

2. 原发疾病的临床表现 ①Rh 血型不合者有重度高胆红素血症、贫血、水肿、肝脾肿大;②大血管错位者常有气促、发绀及低氧血症;③糖尿病母亲的婴儿常伴有早产、一过性低血糖、肺透明膜病、高胆红素血症、红细胞增多症等;④胰岛细胞增生症患儿有持续性高胰岛素血症及顽固性低血糖;⑤Beckwith 综合征患儿面容特殊,如突眼、大舌、面部扩张的血管痣、耳有裂纹,以及内脏大、脐疝、低血糖症等。

3. 远期并发症 肥胖、2 型糖尿病发生率远高于适于胎龄儿。

【治疗】

1. 预防难产和窒息。

2. 治疗各种原发疾病及其并发症。

第四节 新生儿窒息

新生儿窒息(asphyxia of newborn)是指婴儿出生后不能建立正常的自主呼吸而导致低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒及全身多脏器损伤,是引起新生儿死亡和儿童伤残的重要原因之一。由于诊断标准未完全统一,国内文献报道的发病率差异很大。

【病因】

窒息的本质是缺氧,凡是影响胎儿、新生儿气体交换的因素均可引起窒息。可发生于妊娠

笔记

期，但绝大多数发生于产程开始后。新生儿窒息多为胎儿窒息（宫内窘迫）的延续。

1. **孕母因素**　①孕母有慢性或严重疾病，如心、肺功能不全，严重贫血，糖尿病、高血压等；②妊娠并发症：妊娠期高血压疾病；③孕母吸毒、吸烟或被动吸烟、年龄≥35岁或<16岁以及多胎妊娠等。

2. **胎盘因素**　前置胎盘、胎盘早剥和胎盘老化等。

3. **脐带因素**　脐带脱垂、绕颈、打结、过短或牵拉等。

4. **胎儿因素**　①早产儿或巨大儿；②先天性畸形：如食管闭锁、喉蹼、先天性肺发育不良、先天性心脏病等；③宫内感染；④呼吸道阻塞：羊水、黏液或胎粪吸入等。

5. **分娩因素**　头盆不称、宫缩乏力、臀位、使用高位产钳、胎头吸引、臀位抽出术，产程中麻醉药、镇痛药或催产药使用不当等。

【病理生理】

1. **窒息时胎儿向新生儿呼吸、循环转变受阻**　正常胎儿向新生儿呼吸、循环系统转变的特征为：胎儿肺液从肺中清除→表面活性物质分泌→肺泡功能残气量建立→肺循环阻力下降，体循环阻力增加→动脉导管和卵圆孔功能性关闭。窒息时新生儿未能建立正常的呼吸，致使肺泡不能扩张，肺液不能清除；缺氧、酸中毒引起肺表面活性物质产生减少、活性降低，以及肺血管阻力增加，胎儿循环重新开放、持续性肺动脉高压。后者进一步加重组织严重缺氧、缺血、酸中毒，最后导致不可逆器官损伤。

2. **窒息时各器官缺血缺氧改变**　窒息开始时，缺氧和酸中毒引起机体产生经典的“潜水”反射，即体内血液重新分布，肺、肠、肾、肌肉和皮肤等非生命器官血管收缩，血流量减少，以保证脑、心和肾上腺等生命器官的血流量。同时血浆中促肾上腺皮质激素、糖皮质激素、儿茶酚胺、精氨酸加压素、肾素、心钠素等分泌增加，使心肌收缩力增强、心率增快、心排血量增加，以及外周血压轻度上升，心、脑血流灌注得以维持。如低氧血症持续存在，无氧代谢进一步加重了代谢性酸中毒，体内储存的糖原耗尽，最终导致脑、心和肾上腺的血流量减少，心肌功能受损，心率和动脉血压下降，生命器官供血减少，发生脑损伤。非生命器官血流量则进一步减少，导致各脏器受损。

3. **呼吸改变**

（1）原发性呼吸暂停（primary apnea）：胎儿或新生儿缺氧初期，呼吸代偿性加深加快，如缺氧未及时纠正，随即转为呼吸停止、心率减慢，即原发性呼吸暂停。此时患儿肌张力存在，血压稍升高，伴有发绀。此阶段若病因解除，经清理呼吸道和物理刺激即可恢复自主呼吸。

（2）继发性呼吸暂停（secondary apnea）：若缺氧持续存在，则出现几次深度喘息样呼吸后，继而出现呼吸停止，即继发性呼吸暂停。此时肌张力消失、苍白，心率和血压持续下降，此阶段需正压通气方可恢复自主呼吸，否则将死亡。

临床上有时难以区分原发性和继发性呼吸暂停，为不延误抢救，应按继发性呼吸暂停处理。

4. **血液生化和代谢改变**

（1）PaO_2↓、pH↓及混合性酸中毒：为缺氧后无氧代谢、气道阻塞所致。

（2）糖代谢紊乱：窒息早期儿茶酚胺及高血糖素释放增加，血糖正常或增高，继之糖原耗竭而出现低血糖。

（3）高胆红素血症：酸中毒抑制胆红素代谢及与白蛋白结合，降低肝酶活力，使非结合胆红素增加。

（4）低钠血症和低钙血症：由于心钠素和抗利尿激素分泌异常，发生稀释性低钠血症；钙通道开放、钙泵失灵、钙内流引起低钙血症。

【临床表现】

1. **胎儿宫内窒息**　早期有胎动增加，胎心率≥160次/分；晚期则胎动减少，甚至消失，胎心

笔记

率<100 次 / 分;羊水胎粪污染。

2. Apgar 评分评估 Apgar 评分 1953 年由麻醉科医师 Apgar 博士提出,是国际上公认的评价新生儿窒息的最简捷、实用的方法。内容包括皮肤颜色(appearance)、心率(pulse)、对刺激的反应(grimace)、肌张力(activity)和呼吸(respiration)五项指标;每项 0~2 分,总共 10 分(表 7-4)。分别于生后 1 分钟、5 分钟和 10 分钟进行,如婴儿需复苏,15 分钟、20 分钟仍需评分。Apgar 评分 8~10 分为正常,4~7 分为轻度窒息,0~3 分为重度窒息。1 分钟评分反映窒息严重程度,是复苏的依据;5 分钟评分反映了复苏的效果及有助于判断预后。

表 7-4 新生儿 Apgar 评分标准

体征	评分标准			评分	
	0 分	1 分	2 分	1 分钟	5 分钟
皮肤颜色	青紫或苍白	身体红,四肢青紫	全身红		
心率(次 / 分)	无	<100	>100		
弹足底或插鼻管反应	无反应	有些动作,如皱眉	哭,喷嚏		
肌张力	松弛	四肢略屈曲	四肢活动		
呼吸	无	慢,不规则	正常,哭声响		

3. 多脏器受损症状 缺氧缺血可造成多器官受损,但不同组织细胞对缺氧的易感性各异,其中脑细胞最敏感,其次为心肌、肝和肾上腺;而纤维、上皮及骨骼肌细胞耐受性较高,因此各器官损伤发生的频率和程度则有差异。①中枢神经系统:缺氧缺血性脑病和颅内出血;②呼吸系统:羊水或胎粪吸入综合征、肺出血以及急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征等;③心血管系统:持续性肺动脉高压、缺氧缺血性心肌病,后者表现为各种心律失常、心力衰竭、心源性休克等;④泌尿系统:肾功能不全、衰竭及肾静脉血栓形成等;⑤代谢方面:低血糖或高血糖、低钙血症及低钠血症、低氧血症、高碳酸血症或代谢性酸中毒等;⑥消化系统:应激性溃疡、坏死性小肠结肠炎及黄疸加重或时间延长等;⑦血液系统:DIC(常在生后数小时或数天内出现)、血小板减少(骨髓缺血性损伤可致骨髓抑制,5~7 后可逐渐恢复)。上述疾病的临床表现详见相关章节。

【诊断】

目前我国新生儿窒息的诊断多根据 Apgar 评分系统。但国内外多数学者认为,单独的 Apgar 评分不应作为评估低氧或产时窒息以及神经系统预后的唯一指标,尤其是早产儿、存在其他严重疾病或母亲应用镇静剂时。因此,美国儿科学会(AAP)和妇产科学会(ACOG)1996 年共同制订了以下窒息诊断标准:①脐动脉血显示严重代谢性或混合性酸中毒,pH<7;② Apgar 评分 0~3 分,并且持续时间 >5 分钟;③新生儿早期有神经系统表现,如惊厥、昏迷或肌张力低下等;④出生早期有多器官功能不全的证据。

【辅助检查】

对宫内缺氧胎儿,可通过羊膜镜了解羊水胎粪污染程度或胎头露出宫口时取头皮血行血气分析,以评估宫内缺氧程度;生后应检测动脉血气、血糖、电解质、血尿素氮和肌酐等生化指标。

【治疗】

生后应立即进行复苏及评估,而不应延迟至 1 分钟 Apgar 评分后进行,并由产科医师、儿科医师、助产士(师)及麻醉师共同协作进行。

1. 复苏方案 采用国际公认的 ABCDE 复苏方案。①A(airway):清理呼吸道;②B(breathing):建立呼吸;③C(circulation):维持正常循环;④D(drugs):药物治疗;⑤E(evaluation):评估。前三项最重要,其中 A 是根本,B 是关键,评估贯穿于整个复苏过程中。呼吸、心率和血氧饱和度是窒息复苏评估的三大指标,并遵循:评估→决策→措施,如此循环往复,直到完成复苏。

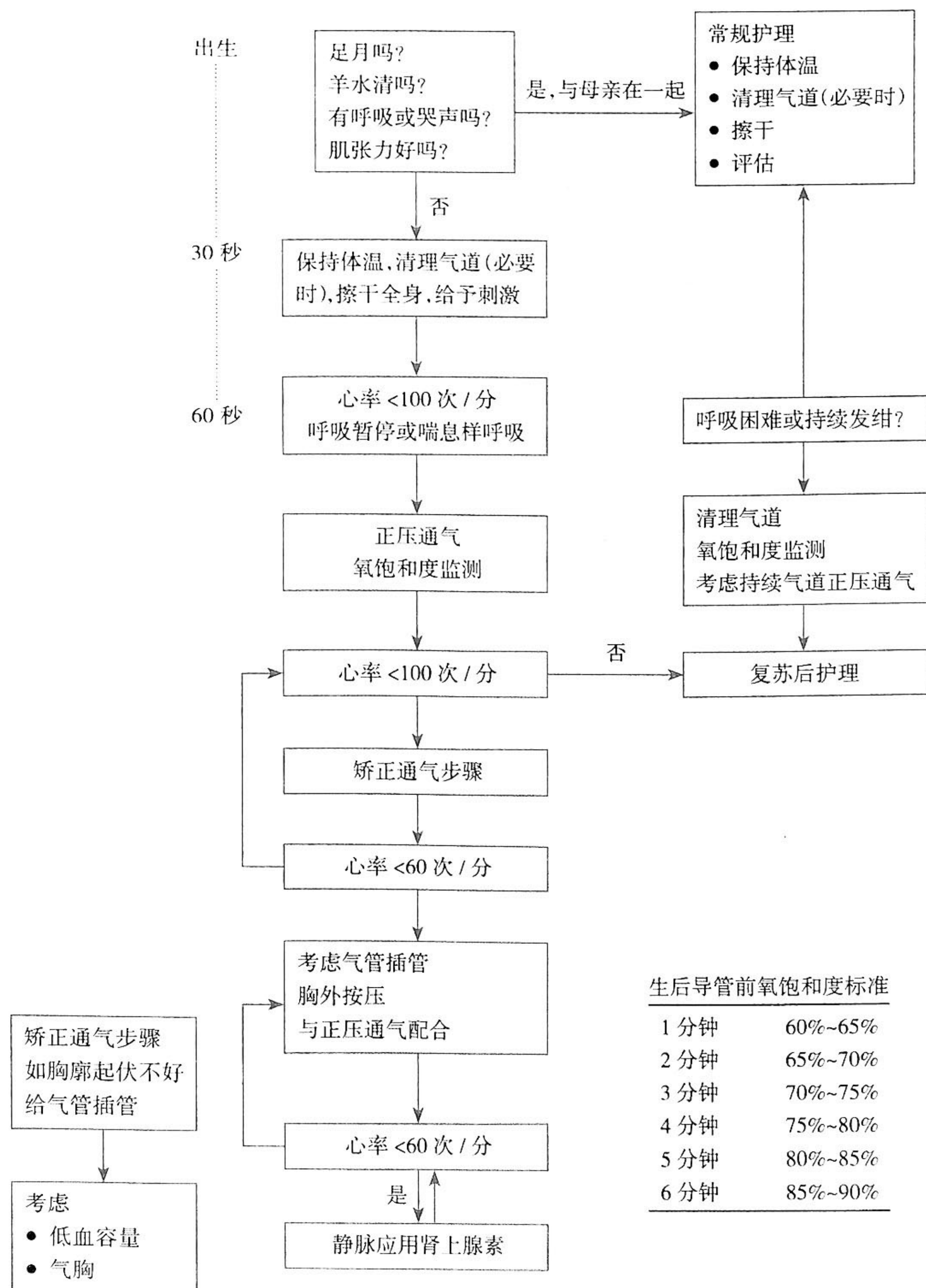
笔记

应严格按照 A → B → C → D 步骤进行复苏，其步骤不能颠倒。大多数新生儿经过 A 和 B 步骤即可复苏，少数则需要 A、B 及 C 步骤，仅极少数需 A、B、C 及 D 步骤才可复苏。

2. 复苏步骤和程序（图 7-2） 根据 ABCDE 复苏方案，参考美国儿科学会（AAP）和美国心脏学会（ANA）编写的《新生儿窒息复苏教程》（Kattwinkel J.Textbook of NeonatalResuscitation.6th ed.2010），复苏分以下几个步骤：

（1）快速评估：出生后立即用数秒钟快速评估：①是足月吗？②羊水清吗？③有哭声或呼吸吗？④肌张力好吗？以上任何一项为“否”，则进行以下初步复苏。

（2）初步复苏：①保暖：新生儿娩出后立即置于预热的辐射保暖台上，或因地制宜采取保暖措施，如用预热的毯子裹住新生儿以减少热量散失等。对于 VLBWI，可生后不擦干，将其躯体



生后导管前氧饱和度标准	
1 分钟	60%~65%
2 分钟	65%~70%
3 分钟	70%~75%
4 分钟	75%~80%
5 分钟	80%~85%
6 分钟	85%~90%

图 7-2　新生儿窒息复苏步骤和程序

笔记

及四肢放在清洁的塑料袋内，或盖以塑料薄膜置于辐射保暖台。②摆好体位：置新生儿头轻微仰伸位（图 7-3）。③清理呼吸道：肩娩出前助产者用手挤出新生儿口咽、鼻中的分泌物。新生儿娩出后，立即用吸球或吸管（12F 或 14F）清理分泌物，先口咽，后鼻腔，吸净口、咽和鼻腔的黏液。但应限制吸管的深度和吸引时间（10 秒），吸引器的负压不应超过 100mmHg。如羊水混有胎粪，且新生儿无活力，在婴儿呼吸前，应采用胎粪吸引管进行气管内吸引，将胎粪吸出。如羊水清或羊水污染，但新生儿有活力（有活力的定义：呼吸规则或哭声响亮、肌张力好及心率 >100 次 / 分），则可以不进行气管内吸引。④擦干：用温热干毛巾快速擦干全身。⑤刺激：用手拍打或手指轻弹患儿的足底或摩擦背部 2 次以诱发自主呼吸。以上步骤应在 30 秒内完成。

（3）正压通气（图 7-4）：如新生儿仍呼吸暂停或喘息样呼吸，心率 <100 次 / 分，应立即正压通气。无论足月儿或早产儿，正压通气均要在氧饱和度仪的监测指导下进行。足月儿可用空气复苏，早产儿开始给 30%~40% 的氧，用空氧混合仪根据氧饱和度调整给氧浓度，使氧饱和度达到目标值。正压通气需要 $20{\sim}25cmH_2O$，少数病情严重者需 $30{\sim}40cmH_2O$，2~3 次后维持在 $20cmH_2O$；通气频率为 40~60 次 / 分（胸外按压时为 30 次 / 分）。有效的正压通气应显示心率迅速增快，以心率、胸廓起伏、呼吸音及氧饱和度作为评估指标。经 30 秒充分正压通气后，如有自主呼吸，且心率 >100 次 / 分，可逐步减少并停止正压通气。如自主呼吸不充分，或心率 <100 次 / 分，须继续用气囊面罩或气管插管正压通气。

（4）胸外心脏按压：如充分正压通气 30 秒后心率持续 <60 次 / 分，应同时进行胸外心脏按压。用双拇指（图 7-5）或示中指（图 7-6）按压胸骨体下 1/3 处，频率为 90 次 / 分（每按压 3 次，正压通气 1 次），按压深度为胸廓前后径的 1/3。持续正压通气可产生胃充盈，应常规插入 8F 胃管，用注射器抽气和通过在空气中敞开端口缓解。

（5）药物治疗：新生儿复苏时很少需要用药。①肾上腺素：经正压通气、同时胸外按压 30 秒后，心率仍 <60 次 / 分，应立即给予 1∶10 000 肾上腺素 0.1~0.3ml/kg，首选脐静脉导管内注入；

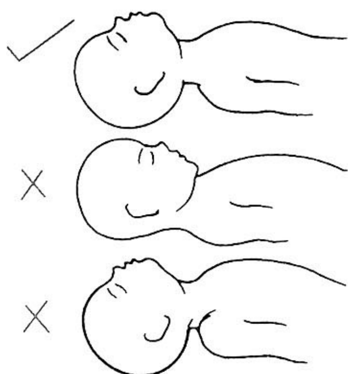


图 7-3　摆好体位

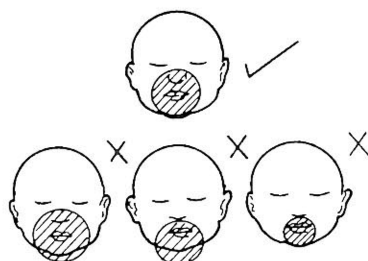


图 7-4　面罩正压通气

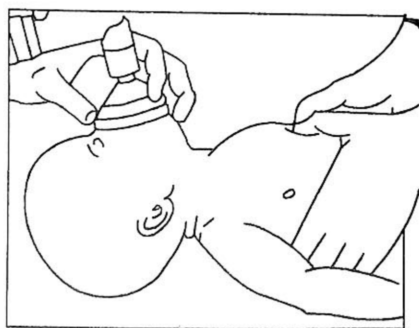


图 7-5　复苏气囊面罩正压通气，双拇指胸外心脏按压

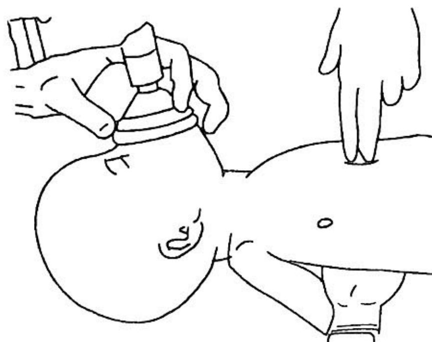


图 7-6　复苏气囊面罩正压通气，右示指、中指胸外心脏按压

笔记

或气管导管内注入，剂量为 1∶10 000 肾上腺素 0.3~1.0ml/kg，5 分钟后可重复 1 次。②扩容剂：给药 30 秒后，如心率 <100 次 / 分，并有血容量不足的表现时，给予生理盐水，剂量为每次 10ml/kg，于 10 分钟以上静脉缓慢输注。大量失血需输入与新生儿交叉配血阴性的同型血。③碳酸氢钠：在复苏过程中一般不推荐使用碳酸氢钠。

3. 复苏后监护与转运　复苏后仍需监测体温、呼吸、心率、血压、尿量、氧饱和度及窒息引起的多器官损伤。如并发症严重，需转运到 NICU 治疗，转运中需注意保温、监护生命指标和予以必要的治疗。

【预后】

窒息持续时间对婴儿预后起关键作用。因此，慢性宫内窒息、重度窒息复苏不及时或方法不当者预后可能不良。

【预防】

1. 加强围生期保健，及时处理高危妊娠。
2. 加强胎儿监护，避免胎儿宫内缺氧。
3. 推广 ABCDE 复苏技术，培训产、儿、麻醉科医护人员。
4. 各级医院产房内需配备复苏设备。
5. 每个产妇分娩都应有掌握复苏技术的人员在场。

第五节　新生儿缺氧缺血性脑病

新生儿缺氧缺血性脑病（hypoxic-ischemic encephalopathy，HIE）是指围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致胎儿或新生儿脑损伤。其有特征性的神经病理和病理生理改变，以及临床上脑病症状。据统计，我国新生儿 HIE 发生率约为活产儿的 3‰~6‰，其中 15%~20% 在新生儿期死亡，存活者中 20%~30% 可能遗留不同程度的神经系统后遗症。因此，HIE 是引起新生儿急性死亡和慢性神经系统损伤的主要原因之一。

【病因】

缺氧是 HIE 发病的核心，其中围生期窒息是最主要的病因。此外，出生后肺部疾患、心脏病变及严重失血或贫血等严重影响机体氧合状态的新生儿疾病也可引起 HIE。

【发病机制】

1. 脑血流改变　当缺氧缺血为部分性或慢性时，体内血液出现重新分配，以保证心、脑的血液供应。随着缺氧时间延长，这种代偿机制丧失，脑血流最终因心功能受损、全身血压下降而锐减。遂出现第 2 次血流重新分配，即大脑半球血流减少，以保证代谢最旺盛部位，如基底神经节、脑干、丘脑及小脑的血供。大脑皮质矢状旁区及其下面的白质（大脑前、中、后动脉的边缘带）则易受损。如窒息为急性完全性，则上述代偿机制不会发生，脑损伤可发生在基底神经节等代谢最旺盛的部位，而大脑皮质不受影响，甚至其他器官也不会发生缺血损伤。这种由于脑组织内在特性的不同而具有对损害特有的高危性称选择性易损区（selective vulnerability）。足月儿的易损区在大脑矢状旁区的脑组织；早产儿的易损区则位于脑室周围的白质区。

2. 脑血管自主调节功能障碍　脑血管具有自主调节功能，但新生儿的自主调节功能较差，尤其是早产儿。缺氧缺血和高碳酸血症时可导致脑血管自主调节功能障碍，形成“压力被动性脑血流”，即脑血流灌注随全身血压的变化而波动。当血压高时，脑血流过度灌注可致颅内血管破裂出血；当血压下降、脑血流减少时，则引起缺血性脑损伤。

3. 脑组织代谢改变　葡萄糖是人类脑组织能量的最主要来源，但脑组织储存糖原很少。正常情况下，85%~95% 的脑组织能量由葡萄糖氧化而来，仅 5%~15% 的葡萄糖通过无氧酵解转化为乳酸。有氧代谢时每分子葡萄糖产能是无氧酵解时的 19 倍。缺氧时，由于脑组织无氧酵解

笔记

增加，组织中乳酸堆积、能量产生急剧减少，最终因能量衰竭，出现一系列使损害进一步恶化并导致脑细胞死亡的瀑布样反应：①细胞膜上钠-钾泵、钙泵功能不足，使 Na^+、水进入细胞内，造成细胞毒性脑水肿；② Ca^{2+} 通道开启异常，大量 Ca^{2+} 进入细胞内，导致脑细胞不可逆的损害，同时还可激活某些受其调节的酶，引起胞浆膜磷脂成分分解，从而进一步破坏脑细胞膜的完整性及通透性；③当脑组织缺血时，ATP 降解，腺苷转变为次黄嘌呤，当脑血流再灌注期重新供氧，次黄嘌呤在次黄嘌呤氧化酶的作用下产生氧自由基；④能量持续衰竭时，兴奋性氨基酸，尤其是谷氨酸在细胞外聚积产生毒性作用，进一步诱发上述生化反应，引起细胞内 Ca^{2+} 超载，自由基生成增多，以及脑血流调节障碍等相继发生，最终导致脑细胞水肿、凋亡和坏死。

【病理学改变】

病变的范围、分布和类型主要取决于损伤时脑成熟度、严重程度及持续时间。①脑水肿：为早期主要的病理改变；②选择性神经元死亡（包括凋亡和坏死）及梗死：足月儿主要病变在脑灰质，包括脑皮质（呈层状坏死）、海马、基底节、丘脑、脑干和小脑半球，后期表现为软化、多囊性变或瘢痕形成；③出血：包括脑室、原发性蛛网膜下腔、脑实质出血；④早产儿主要表现为脑室周围白质软化（periventricular leukomalacia，PVL）和脑室周围-脑室内出血。PVL 包括局灶性和弥漫性，前者主要位于侧脑室的额部、体部和枕部三角区，包括囊性和非囊性病变，其中非囊性病变是临床上最常见的形式，而囊性病变是更严重的损伤形式。

【临床表现】

根据意识、肌张力、原始反射改变、有无惊厥、病程及预后等，临床上分为轻、中、重三度（表 7-5）。

表 7-5 HIE 临床分度

分度	轻度	中度	重度
意识	激惹	嗜睡	昏迷
肌张力	正常	减低	松软
原始反射			
拥抱反射	活跃	减弱	消失
吸吮反射	正常	减弱	消失
惊厥	可有肌阵挛	常有	有，可呈持续状态
中枢性呼吸衰竭	无	有	明显
瞳孔改变	扩大	缩小	不等大，对光反射迟钝
EEG	正常	低电压，可有痫样放电	爆发抑制，等电位
病程及预后	症状在 72 小时内消失，预后好	症状在 14 日内消失，可能有后遗症	数天至数周死亡，症状可持续数周，病死率高，存活者多有后遗症

急性损伤、病变在两侧大脑半球者，症状常发生在生后 24 小时内，其中 50%~70% 可发生惊厥，特别是足月儿。惊厥最常见的表现形式为轻微发作型或多灶性阵挛型，严重者为强直型，同时有前囟隆起等脑水肿症状、体征。病变在脑干、丘脑者，可出现中枢性呼吸衰竭、瞳孔缩小或扩大、顽固性惊厥等脑干症状，并且常在 24~72 小时病情恶化或死亡。少数患儿在宫内已发生缺血缺氧性脑损伤，出生时 Apgar 评分可正常，多脏器受损不明显，但生后数周或数月逐渐出现神经系统受损症状。

【辅助检查】

1. 血生化检查 ①血气分析：出生时取脐血行血气分析，了解患儿宫内缺氧状况。②血清磷酸肌酸激酶同工酶（creatine kinase，CPK-BB）：主要存在于脑和神经组织中，正常值 <10U/L，脑组织受损时血和脑脊液均可升高。③神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）：主要存在于神经元，正常值 <6μg/L，神经元受损时血浆中此酶活性升高。

笔记

2. 脑影像学检查　①B 超：具有无创、价廉、可在床边操作和进行动态随访等优点，有助于了解脑水肿、基底核和丘脑、脑室内及其周围出血等病变，但对矢状旁区损伤不敏感。可在 HIE 病程早期(72 小时内)进行，并动态监测。②CT：有助于了解颅内出血的范围和类型，对于脑水肿、基底核和丘脑损伤、脑梗死等有一定的参考作用。最适检查时间为生后 4~7 天。但不能床边检查，且有放射线损伤。③磁共振成像(MRI)：无放射线损伤，对脑灰质、白质的分辨率异常清晰，且轴位、矢状位及冠状位成像，能清晰显示 B 超或 CT 不易探及的部位，对于矢状旁区损伤尤为敏感，为判断足月儿和早产儿脑损伤的类型、范围、严重程度及评估预后提供了重要的影像学信息。弥散加权磁共振(diffusion weighted imaging，DWI)对早期缺血脑组织的诊断更敏感。

3. 脑电生理检查　①脑电图：HIE 表现为脑电活动延迟(落后于实际胎龄)、异常放电，背景活动异常(以低电压和爆发抑制为主)等。应在生后 1 周内检查，可客观反映脑损害的严重程度、判断预后，以及有助于惊厥的诊断。②振幅整合脑电图(aEEG)：是常规脑电图的一种简化形式，具有简便、可床边连续监测危重新生儿脑功能等优点，评估 HIE 程度及预测预后。

【诊断】

①有明确的可导致胎儿宫内窘迫的异常产科病史，以及严重的胎儿宫内窘迫表现[胎心 <100 次 / 分，持续 5 分钟以上和(或)羊水Ⅲ度污染]，或者在分娩过程中有明显窒息史；②出生时有重度窒息，指 Apgar 评分 1 分钟≤3 分，并延续至 5 分钟时仍≤5 分和(或)出生时脐动脉血气 pH ≤7.00；③出生后不久出现神经系统症状，并持续至 24 小时以上，如意识改变(过度兴奋、嗜睡、昏迷)、肌张力改变(增高或减弱)、原始反射异常(吸吮、拥抱反射减弱或消失)，病重时可有惊厥、脑干症状(呼吸节律改变、瞳孔改变、对光反射迟钝或消失)和前囟张力增高；④排除电解质紊乱、颅内出血和产伤等原因引起的抽搐，以及宫内感染、遗传代谢性疾病和其他先天性疾病所引起的脑损伤。同时具备以上 4 条者可确诊，第 4 条暂时不能确定者可作为拟诊病例。目前尚无早产儿 HIE 诊断标准。

【治疗】

1. 支持疗法　①维持良好的通气功能是支持疗法的中心，保持 PaO_2>60~80mmHg、$PaCO_2$ 和 pH 在正常范围。根据血气给予不同方式的氧疗，严重者可选用机械通气、NO 吸入，但应避免 PaO_2 过高或 $PaCO_2$ 过低。②维持脑和全身良好的血流灌注是支持疗法的关键措施，避免脑灌注过低或过高。低血压可用多巴胺 2~5μg/(kg·min)，也可同时加用等剂量的多巴酚丁胺。③维持血糖在正常高值[4.16~5.55mmol/L(75~100mg/dl)]，以提供神经细胞代谢所需能源。

2. 控制惊厥　首选苯巴比妥，负荷量为 20mg/kg，于 15~30 分钟静脉滴入，若不能控制惊厥，1 小时后可加 10mg/kg。12~24 小时后给维持量，每日 3~5mg/kg。肝功能不良者改用苯妥英钠，剂量同苯巴比妥。顽固性抽搐者加用地西泮，每次 0.1~0.3mg/kg 静脉滴注；或加用水合氯醛 50mg/kg 灌肠。

3. 治疗脑水肿　避免输液过量是预防和治疗脑水肿的基础，每日液体总量不超过 60~80ml/kg。颅内压增高时，首选利尿剂呋塞米，每次 0.5~1mg/kg，静脉注射；严重者可用 20% 甘露醇，每次 0.25~0.5g/kg，静脉注射，每 6~12 小时 1 次，连用 3~5 天。一般不主张使用糖皮质激素。

4. 亚低温治疗　是一项有前景的治疗措施。目前国内外已用于临床，其安全性、疗效已经得到初步肯定。应于发病 6 小时内治疗，持续 48~72 小时。

5. 新生儿期后治疗　病情稳定后尽早行智能和体能的康复训练，有利于促进脑功能恢复，减少后遗症。

【预后和预防】

本病预后与病情严重程度，抢救是否正确、及时有关。病情严重，惊厥、意识障碍、脑干症状持续时间超过 1 周，血清 CPK-BB 和脑电图持续异常者预后差。幸存者常留有不同程度的运动和智力障碍、癫痫等后遗症。积极推广新法复苏，防治围生期窒息是预防本病的主要方法。

笔记

第六节 新生儿颅内出血

新生儿颅内出血(intracranial haemorrhage of the newborn)是新生儿期常见疾病,尤其是早产儿,也是严重脑损伤的常见形式。其病死率高,严重者常留有神经系统后遗症。

【病因和发病机制】

1. 早产 胎龄32周以下的早产儿,在脑室周围的室管膜下及小脑软脑膜下的颗粒层均留存胚胎生发基质(germinal matrix,GM)。该结构有以下几个特点:①脑血流缺乏自主调节功能,呈压力被动性脑血流,即动脉压力升高时,脑血流量增加,导致毛细血管破裂出血;当动脉压力降低时,脑血流量减少,引起毛细血管缺血性损伤出血。②该组织是一未成熟的毛细血管网,其血管壁仅有一层内皮细胞,缺少胶原和弹力纤维支撑,易于破损。③GM血管壁的内皮细胞富含线粒体,耗氧量大,对缺氧及酸中毒十分敏感。当血流动力学发生变化或窒息缺氧、酸中毒时,可导致毛细血管破裂,引起出血。④小静脉系统呈"U"字形回路汇聚于Galen静脉。由于这种特殊走向,易引起血流缓慢或停滞、毛细血管床压力增加而致出血。⑤该部位纤维溶解蛋白活性增加。32周以后GM逐步退化形成神经胶质细胞,构成生后脑白质的基础。

2. 缺血缺氧 窒息时低氧血症、高碳酸血症可损害脑血流的自主调节功能,形成压力被动性脑血流以及脑血管扩张,引起血管内压增加,毛细血管破裂;或静脉淤滞、血栓形成,脑静脉血管破裂出血。

3. 外伤 主要为产伤所致,如胎位不正、胎儿过大、产程延长等使胎儿头部过分受压,或使用高位产钳,胎头吸引器、急产、臀牵引等机械性损伤均可使天幕、大脑镰撕裂和脑表浅静脉破裂而导致硬膜下出血。其他如头皮静脉穿刺、吸痰、搬动、气管插管等频繁操作或机械通气时呼吸机参数设置不当等可造成头部过分受压、脑血流动力学突然改变或自主调节受损,引起毛细血管破裂而出血。

4. 其他 新生儿肝功能不成熟、凝血因子不足,或患其他出血性疾病,如同族免疫性或自身免疫性血小板减少性紫癜,或母孕期使用苯妥英钠、苯巴比妥、利福平等药物引起新生儿血小板或凝血因子减少;不适当地输入碳酸氢钠、葡萄糖酸钙、甘露醇等高渗溶液,可导致毛细血管破裂。

【临床表现】

主要与出血部位和出血量有关,轻者可无症状,大量出血者可在短期内病情恶化而死亡。常见的症状与体征有:①神志改变:激惹、嗜睡或昏迷;②呼吸改变:增快或减慢,不规则或暂停;③颅内压力增高:前囟隆起、血压增高、抽搐、角弓反张、脑性尖叫;④眼征:凝视、斜视、眼球震颤等;⑤瞳孔:不等大或对光反射消失;⑥肌张力:增高、减弱或消失;⑦其他:不明原因的苍白、贫血和黄疸。

根据颅内出血部位不同,临床上分为以下几种类型:

1. 脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular haemorrhage,PVH-IVH) 是早产儿颅内出血中常见的一种类型。主要见于胎龄小于32周、体重低于1500g的早产儿,且胎龄越小,发病率越高,是引起早产儿死亡和伤残的主要原因之一。据统计,20世纪80年代,出生体重<1500g的早产儿发病率高达40%~50%。近年来,由于产前皮质类固醇和出生后表面活性物质的应用,PVH-IVH发病率已明显降低。2%~3%的足月儿也可发生PVH-IVH出血,其中50%~60%的出血来自室管膜下GM,其余则源于脉络丛。根据头颅影像学检查分为4级:Ⅰ级:室管膜下生发基质出血;Ⅱ级:脑室内出血,但无脑室扩大;Ⅲ级:脑室内出血伴脑室扩大;Ⅳ级:脑室扩大伴脑室旁白质损伤或出血性梗死。出血发生的时间50%在出生后第1天,90%在出生后72小时内,仅少数发病会更晚。预后主要取决于PVH-IVH的严重程度及是否合并其他病变。Ⅰ~Ⅱ级出血大部分预后相对良好;Ⅲ~Ⅳ级出血者死亡率较高,伴有出血性梗死者死亡率高达

笔记

50%。侧脑室血液或小凝块可引起脑脊液循环通路阻塞,导致梗阻性脑积水,致使脑实质受压、脑皮质变薄。临床上出现头围迅速增大、前囟饱满、颅缝分离,并遗留智力、运动发育障碍等后遗症。

2. **原发性蛛网膜下腔出血**(primary subarachnoid haemorrhage,SAH) 出血原发部位在蛛网膜下腔内,不包括硬膜下、脑室内或小脑等部位出血后向蛛网膜下腔扩展。此种出血类型在新生儿十分常见,尤其是早产儿。SAH与缺氧、酸中毒、产伤等因素有关。由于出血常为缺氧引起,蛛网膜下腔的毛细血管内血液外渗,而非静脉破裂,故大多数出血量少,无临床症状,预后良好;部分典型病例表现为生后第2天抽搐,但发作间歇正常。极少数病例大量出血,引起反复中枢性呼吸暂停、惊厥、昏迷,于短期内死亡。主要的后遗症为交通性或阻塞性脑积水。

3. **脑实质出血**(intraparenchymal haemorrhage,IPH) 常见于足月儿,多因小静脉栓塞后毛细血管内压力增高、破裂而出血。由于出血部位和量不同,临床症状差异很大。少量点片状出血,临床上可无明显症状。如出血部位位于脑干,早期可发生瞳孔变化、呼吸不规则和心动过缓等,前囟张力可不高。出血部位可液化形成囊肿,如囊肿与脑室相通,称为脑穿通性囊肿(porencephalic cysts)。主要后遗症为脑性瘫痪、癫痫和智力或运动功能发育迟缓。由于支配下肢的神经传导束邻近侧脑室,向外依次为躯干、上肢、面部神经的传导束,因此下肢运动障碍较多见。

4. **硬膜下出血**(subdural hemorrhage,SDH) 是产伤性颅内出血最常见的类型,多见于足月巨大儿,或臀位异常难产、高位产钳助产儿。由于机械损伤使硬膜下血窦及附近血管破裂而发生出血。近年来由于产科技术提高,其发生率已明显下降。出血量少者可无症状;出血量较多者一般在出生24小时后出现惊厥、偏瘫和斜视等神经系统症状。严重的小脑幕、大脑镰撕裂和大脑表浅静脉破裂导致严重后颅凹出血,可引起脑干压迫症状,患儿在出生后数小时内死亡。也有在新生儿期症状不明显,而数月后发生慢性硬脑膜下积液的病例。

5. **小脑出血**(cerebellar hemorrhage,CH) 包括原发性小脑出血,脑室内或蛛网膜下腔出血扩散至小脑,静脉出血性梗死,以及产伤引起小脑撕裂4种类型。多见于胎龄小于32周、体重低于1500g的早产儿,或有产伤史的足月儿。临床症状与病因和出血量有关。严重者除一般神经系统症状外,主要表现为脑干压迫症状,可在短时间内死亡。预后较差,尤其是早产儿。

【诊断】

病史、症状和体征可提供诊断线索,但确诊需靠头颅影像学检查。头颅B超对颅脑中心部位病变分辨率高,且可床边进行,因此成为PVH-IVH的特异性诊断手段,应为首选,并在出生后尽早进行,1周后动态监测。蛛网膜下腔、后颅窝和硬膜外等部位出血B超不易发现,需行CT、MRI检查,尤其后者,是确诊各种颅内出血、评估预后的最敏感的检测手段。当需与其他引起中枢神经系统的疾病鉴别时,可行脑脊液检查。颅内出血时镜下可见皱缩红细胞,蛋白含量明显升高,严重者在出血后24小时内脑脊液糖含量降低,5~10天最明显,同时乳酸含量低。

【治疗】

1. **支持疗法** 保持患儿安静,尽可能避免搬动、刺激性操作,维持正常的PaO_2、$PaCO_2$、pH、渗透压及灌注压。

2. **止血** 可选择使用维生素K_1、酚磺乙胺(ethamsylate)、巴曲酶(reptilase),酌情使用新鲜冰冻血浆。

3. **控制惊厥** 见本章第五节。

4. **降低颅内压** 有颅内压力增高症状者用呋塞米,每次0.5~1mg/kg,每日2~3次静脉注射。中枢性呼吸衰竭者可用小剂量甘露醇,每次0.25~0.5g/kg,每6~8小时1次,静脉注射。

5. **脑积水** 乙酰唑胺(acetazolamide)可减少脑脊液的产生,每日10~30mg/(kg·d),分2~3次口服,疗程不超过2周。对Ⅲ级以上PVH-IVH并确诊有梗阻性脑积水、侧脑室进行性增大者,可于病情稳定后(生后2周左右)连续腰椎穿刺,每日或隔日1次,总疗程一般为2周至1个月。但上述2种方法尚存争议。梗阻性脑积水上述治疗多无效,可行脑室外引流。常用的方法有脑室-

笔记

腹腔分流术，或顶骨帽状腱膜下埋置储液器（Ommaya reservoir），以缓解脑室内压力。

【预后】

主要与出血部位、出血量、胎龄及其他围生期因素有关。早产儿以及Ⅲ、Ⅳ级 PVH-IVH、慢性缺氧、脑实质大量出血预后差，幸存者常留有不同程度的神经系统后遗症。

【预防】

1. 做好孕妇保健工作，避免早产；提高产科技术，减少围生儿窒息和产伤；对患有出血性疾病的孕妇及时给予治疗。

2. 提高医护质量，避免各种可能导致医源性颅内出血的因素。

（常立文）

第七节　胎粪吸入综合征

胎粪吸入综合征（meconium aspiration syndrome，MAS）或称胎粪吸入性肺炎，是由于胎儿在宫内或产时吸入混有胎粪的羊水而导致，以呼吸道机械性阻塞及化学性炎症为主要病理特征，以生后出现呼吸窘迫为主要表现的临床综合征。多见于足月儿或过期产儿。分娩时羊水混胎粪的发生率为 8%~25%，其中约 5% 发生 MAS。

【病因和病理生理】

1. 胎粪吸入　若胎儿在宫内或分娩过程中缺氧，使肠道及皮肤血流量减少，继而迷走神经兴奋，最终导致肠壁缺血痉挛，肠蠕动增快，肛门括约肌松弛而排出胎粪。与此同时，缺氧使胎儿产生呼吸运动（即喘息），将胎粪吸入气管内或肺内，或在胎儿娩出建立有效呼吸后，将其吸入肺内。MAS 发生率与胎龄有关，如胎龄 >42 周，发生率 >30%，胎龄 <37 周，发生率 <2%，胎龄不足 34 周者极少有胎粪排入羊水发生。

2. 不均匀气道阻塞和化学性炎症　MAS 的主要病理变化是由于胎粪机械性阻塞呼吸道所致：①肺不张：部分肺泡因其小气道被较大胎粪颗粒完全阻塞，其远端肺泡内气体吸收，引起肺不张，使肺泡通气 / 血流降低，导致肺内分流增加，从而发生低氧血症。②肺气肿：黏稠胎粪颗粒不完全阻塞部分肺泡的小气道，则形成"活瓣"，吸气时小气道扩张，使气体能进入肺泡，呼气时因小气道阻塞，气体不能完全呼出，导致肺气肿，致使肺泡通气量下降，发生 CO_2 潴留；若气肿的肺泡破裂则发生肺气漏，如间质气肿、纵隔气肿或气胸等。③正常肺泡：部分肺泡的小气道可无胎粪，但该部分肺泡的通换气功能均可代偿性增强。由此可见，MAS 的病理特征为不均匀气道阻塞，即肺不张、肺气肿和正常肺泡同时存在，其各自所占的比例决定了患儿临床表现的轻重。

因胆盐是胎粪的组成之一，除引起上述呼吸道阻塞外，胎粪吸入后 12~24 小时也可刺激局部肺组织引起化学性炎症和间质性水肿，进一步加重通换气功能障碍。胎粪尚有利于细菌生长，故 MAS 也可继发细菌感染。此外，胎粪可使 PS 灭活，减少 SP-A 及 SP-B 的产生，其对 PS 的抑制程度与吸入的胎粪量相关，因此，MAS 时，PS 减少，肺顺应性降低，肺泡萎陷进一步影响肺泡的通换气功能。

3. 肺动脉高压　在胎粪吸入所致的肺不张、肺气肿及化学性炎症，以及 PS 灭活等基础上，缺氧和混合性酸中毒进一步加重，使肺小动脉痉挛，严重而持续的缺氧甚至导致血管平滑肌肥厚，肺动脉阻力增加，右心压力升高，当右心房压力超过左心房时，即发生卵圆孔水平的右向左分流；肺血管阻力持续增加，使肺动脉压增高，当肺动脉压超过体循环动脉压，使已功能性关闭或尚未关闭的动脉导管发生导管水平的右向左分流，即新生儿持续肺动脉高压（persistent pulmonary hypertension of newborn，PPHN）。MAS 导致 PPHN 的确切机制仍未完全清楚，除肺小动脉平滑肌改变外，产前肺细小动脉改变和生后的肺血管适应不良可能也参与发病过程。

【临床表现】

笔记

1. 吸入混有胎粪的羊水是诊断的必备条件。①分娩时可见羊水混有胎粪；②患儿皮肤、脐

带和指(趾)甲床留有胎粪污染的痕迹;③口、鼻腔吸引物中含有胎粪;④气管插管时声门处或气管内吸引物可见胎粪(即可确诊)。

2. 呼吸系统表现 胎粪吸入患儿早期主要表现为呼吸道梗阻,但症状轻重与吸入羊水的性质(混悬液或块状胎粪等)和量的多少密切相关。若吸入少量或混合均匀的羊水,可无症状或症状轻微;若吸入大量或黏稠胎粪者,可致死胎或生后不久即死亡。患儿常于生后开始出现呼吸窘迫,表现为呼吸急促(通常 >60 次 / 分)、青紫、鼻翼扇动和吸气性三凹征等,少数患儿也可出现呼气性呻吟。查体可见胸廓前后径增加,早期两肺有鼾音或粗湿啰音,以后出现中、细湿啰音。若呼吸困难突然加重,青紫明显,听诊呼吸音明显减弱,应疑似气胸的发生。

3. PPHN 多发生于足月儿。在 MAS 患儿中,约 1/3 可并发不同程度的 PPHN。主要表现为持续而严重的青紫,其特点为:当 FiO_2>0.6,发绀仍不能缓解;哭闹、哺乳或躁动时发绀加重;青紫程度与肺部体征不平行(发绀重,体征轻)。部分患儿胸骨左缘第 2 肋间可闻及收缩期杂音,严重者可出现休克和心力衰竭。

青紫是 PPHN 最主要的临床表现,但常需与先天性心脏病或严重肺部疾病所导致的青紫相鉴别,如下试验以资鉴别:①高氧试验(hyperoxia test):吸入纯氧 15 分钟,如动脉氧分压(PaO_2)或经皮血氧饱和度($TcSO_2$)较前明显增加,提示为肺实质病变;PPHN 和青紫型先天性心脏病则无明显增加。②动脉导管前、后血氧差异试验:比较动脉导管前(右桡动脉或颞动脉)和动脉导管后(左桡动脉、脐动脉或下肢动脉)的 PaO_2 或 $TcSO_2$,若动脉导管前、后 PaO_2 差值 >15mmHg(2kPa)或 $TcSO_2$ 差值 >4%,表明动脉导管水平有右向左分流。若无差值也不能除外 PPHN,因为也可有卵圆孔水平的右向左分流。③高氧 - 高通气试验(hyperoxic hyperventilation test):经气管插管纯氧复苏囊通气,频率为 60~80 次 / 分,通气 10~15 分钟,若 PaO_2 较通气前上升 30mmHg(4kPa)或 $TcSO_2$ 上升 8%,则提示 PPHN 存在。

此外,严重 MAS 可并发红细胞增多症、低血糖、低钙血症、HIE、多器官功能障碍及肺出血等。

【辅助检查】

1. **实验室检查** 动脉血气分析示 pH 下降,PaO_2 降低,$PaCO_2$ 增高;还应进行血常规、血糖、血钙和相应血生化检查,气管内吸引物及血液细菌学培养。

2. **X 线检查** 两肺透过度增强伴有节段性或小叶性肺不张,也可仅有弥漫性浸润影或并发纵隔气肿、气胸等(图 7-7、图 7-8)。上述改变在生后 12~24 小时更为明显。但部分 MAS 患儿其胸片的严重程度与临床表现并非呈正相关。

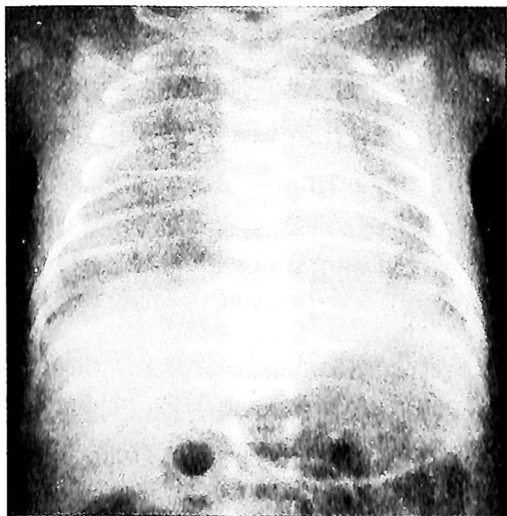


图 7-7 MAS 的胸片

双肺纹理增强、模糊、见模糊小斑片影,双肺野透过度增高,右侧水平叶间胸膜增厚

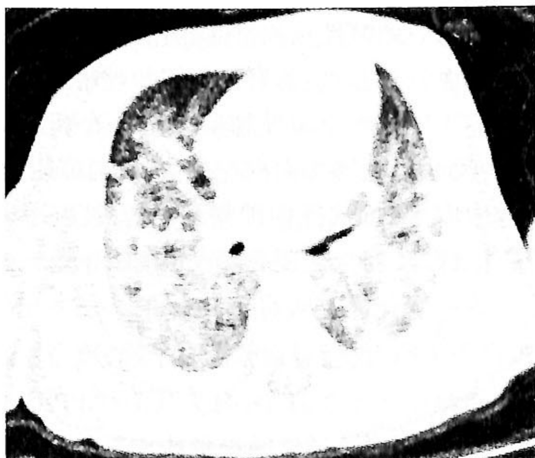


图 7-8 MAS 的肺 CT(肺窗)

双肺纹理增强、模糊,双肺见沿纹理走行散在斑片状模糊高密度影,以双肺下叶明显

笔记

3. 超声波检查　彩色多普勒可用于评估和监测肺动脉的压力，若探测到动脉导管或卵圆孔水平的右向左分流，以及三尖瓣反流征象，更有助于 PPHN 的诊断。

【治疗】

1. 促进气管内胎粪排出　对病情较重且生后不久的 MAS 患儿，可气管插管后进行吸引，以减轻 MAS 引起的气道阻塞。动物实验的结果证实，即使胎粪被吸入气道 4 小时后，仍可将部分胎粪吸出。

2. 对症治疗

(1) 氧疗：当 PaO_2<50mmHg(6.7kPa) 或 $TcSO_2$<90% 时，应依据患儿缺氧程度选用不同的吸氧方式，如鼻导管、头罩、面罩等，以维持 PaO_2 50~80mmHg(6.7~10.6kPa)或 $TcSO_2$ 90%~95% 为宜。

(2) 机械通气治疗：若患儿已符合上机标准，应尽早进行机械通气治疗(见本章第八节)。对于 MAS 常采用相对较高的吸气峰压、足够的呼气时间，以免气体滞留。对于常频呼吸机治疗无效或有肺气漏，如气胸、间质性肺气肿者，高频通气可能效果更佳。

(3) 纠正酸中毒：①纠正呼气性酸中毒：可经口、鼻或气管插管吸引，保持气道通畅，必要时进行正压通气；②预防和纠正代谢性酸中毒：纠正缺氧，改善循环，对于严重的酸中毒，应积极去除病因，在保证通气的前提下酌情使用碱性药物。

(4) 维持正常循环：出现低体温、苍白和低血压等休克表现者，应选用生理盐水或血浆、全血、白蛋白等进行扩容，同时静脉滴注多巴胺和(或)多巴酚丁胺等。

(5) 其他：①限制液体入量：严重者常伴有脑水肿、肺水肿或心力衰竭，应适当限制液体入量。②抗生素：对目前是否预防性应用抗生素仍存争议，但有继发细菌感染者，常选择广谱抗生素，并进一步根据血、气管内吸引物细菌培养及药物敏感试验结果调整抗生素。③肺表面活性物质：由于 MAS 患儿内源性 PS 合成分泌障碍，近年来证实补充外源性 PS 可取得较好疗效，特别是 PS 联合高频通气、NO 吸入效果更佳，但确切结果仍有待于 RCT 进一步证实。④肺气漏治疗：少量气胸不需处理可自行吸收。但对张力性气胸，应紧急胸腔穿刺抽气，可立即改善症状，然后根据胸腔内气体的多少，必要时行胸腔闭式引流。⑤其他：保温、镇静，满足热量需要，维持血糖和血清离子正常等。

3. PPHN 治疗　去除病因至关重要。

(1) 碱化血液：是治疗 PPHN 经典而有效的方法之一。过去采用人工呼吸机进行高通气，以维持动脉血气：pH 7.45~7.55，$PaCO_2$ 25~35mmHg(3.3~4.7kPa)，PaO_2 80~100mmHg(10.6~13.3kPa)或 $TcSO_2$ 96%~98%，从而降低肺动脉压力。但由于低碳酸血症可能会增加早产儿脑室周围白质软化的发生机会，近年来多主张 pH 7.30~7.40，$PaCO_2$ 40~50mmHg(5.3~6.6kPa)，$TcSO_2$ 90%~95%。此外，静脉应用碱性药物，如碳酸氢钠，对降低肺动脉压也有一定疗效，但临床已不采用。

(2) 血管扩张剂：静脉注射妥拉唑啉虽能降低肺动脉压，但也引起体循环压相应或更严重的下降，鉴于妥拉唑啉可使肺动脉和体循环压同时下降，其压力差较前无改变甚或加大，故非但不能减少反而可能增加右向左分流，目前临床已很少应用。近年来，磷酸二酯酶抑制剂，如西地那非、米力农等，可选择性扩张肺血管，被应用于临床治疗新生儿 PPHN 也取得了一定疗效，但有关其有效性及安全性还需要大量的临床资料去证实。

(3) 一氧化氮吸入(inhaled nitric oxide，iNO)：NO 是血管舒张因子，由于 iNO 的局部作用，使肺血管平滑肌舒张，肺血管阻力下降，肺循环血流增加，逆转肺泡通气 / 血流失调，迅速改善肺氧合，而动脉血压不受影响，有关其治疗 PPHN 的有效性，目前国内外已有大量文献报道，多数认为若联合高频震荡通气效果更佳。

(4) 其他：在 PPHN 的治疗中，高频震荡通气取得了一定效果，体外膜肺(ECMO)对严重 MAS(并发 PPHN)疗效较好，但价格昂贵，人员及设备要求高。此外，液体通气尚在试验中。目前尚没有报道使用 CPAP 可以治疗 PPHN。

笔记

【预防】

积极防治胎儿宫内窘迫和产时窒息；对羊水混有胎粪，应在胎儿肩和胸部尚未娩出前清理鼻腔和口咽部胎粪。通过评估，如新生儿有活力（有活力的定义：呼吸规则，肌张力好，心率 >100次 / 分），可进行观察，不需气管插管吸引，如无活力，应立即气管插管，将胎粪吸出。不能确定是否有活力时，一般应气管插管进行吸引。在气道胎粪吸出前一般不应进行正压通气。

第八节　呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome，RDS）是由于肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）缺乏所致，为生后不久出现呼吸窘迫并进行性加重的临床综合征。由于其病理上有肺透明膜的改变，故又称为肺透明膜病（hyaline membrane disease，HMD）。多见于早产儿，胎龄越小，发病率越高。

【PS 成分与产生】

PS 是由Ⅱ型肺泡上皮细胞合成并分泌的一种磷脂蛋白复合物，磷脂约占 80%，其中磷脂酰胆碱，即卵磷脂（phosphatidyl cholin，PC 即 lecithin），是起表面活性作用的重要物质。孕18~20 周开始产生，继之缓慢上升，35~36 周迅速增加达肺成熟水平。其次是磷脂酰甘油（phosphatidylglycerol，PG），26~30 周前浓度很低，而后与 PC 平行升高，36 周达高峰，随后下降，足月时约为高峰值的 1/2。此外尚有其他磷脂，其中鞘磷脂（sphingomyelin）的含量较恒定，只在 28~30 周出现小高峰，故羊水或气管吸引物中 L/S（lecithin/sphingomyelin）值可作为评价胎儿或新生儿肺成熟度的重要指标。PS 中蛋白质约占 13%，其中能与 PS 结合的蛋白质称为表面活性物质蛋白（surfactant protein，SP），包括 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D 等，可与磷脂结合，增加其表面活性作用。PS 覆盖在肺泡表面，降低其表面张力，防止呼气末肺泡萎陷，以保持功能残气量（functional residual capacity，FRC），稳定肺泡内压和减少液体自毛细血管向肺泡渗出。

【病因和发病机制】

1959 年，Avery 及 Mead 首次发现，新生儿 RDS 是由于 PS 缺乏所致，与肺上皮细胞合成分泌 PS 不足密切相关。对于肺解剖结构尚未发育完成的早产儿，其胎龄越小，PS 的量也越低，肺泡表面张力增加，呼气末 FRC 降低，肺泡趋于萎陷。故其肺功能异常主要表现为肺顺应性下降，气道阻力增加，通气 / 血流降低，气体弥散障碍及呼吸功增加。从而导致缺氧和因其所致的代谢性酸中毒及通气功能障碍所致的呼吸性酸中毒；由于缺氧及酸中毒使肺毛细血管通透性增高，液体漏出，使肺间质水肿和纤维蛋白沉着于肺泡表面，形成嗜伊红透明膜，进一步加重气体弥散障碍，加重缺氧和酸中毒，并抑制 PS 合成，形成恶性循环。此外，严重缺氧及混合性酸中毒也可导致 PPHN 的发生。

糖尿病母亲婴儿（infant of diabetic mother，IDM）也易发生此病，是由于其血中高浓度胰岛素能拮抗肾上腺皮质激素对 PS 合成的促进作用，故 IDM 的 RDS 发生率比正常增加 5~6 倍。在分娩未发动时行剖宫产，由于缺乏宫缩，儿茶酚胺和肾上腺皮质激素的应激反应较弱，影响 PS 的合成分泌，故择期剖宫产儿 RDS 的发生率也较高。围生期窒息、低体温、前置胎盘、胎盘早剥和母亲低血压等所致的胎儿血容量减少，均可诱发 RDS。此外，研究还发现，少数患儿 SP-A 或 SP-B 基因变异或缺陷，PS 不能发挥作用，此类患儿，不论足月还是早产，均易发生 RDS。

【临床表现】

生后不久（一般 6 小时内）出现呼吸窘迫，主要表现为呼吸急促（>60 次 / 分）是为增加肺泡通气量，代偿潮气量的减少；鼻翼扇动为增加气道横截面积，减少气流阻力；呼气呻吟是因呼气时声门不完全开放，使肺内气体潴留产生正压，防止肺泡萎陷；吸气性三凹征是辅助呼吸肌参与的结果，以满足增加的肺扩张压；青紫是由于氧合不足，常提示动脉血中还原血红蛋白 >50g/L。

笔记

呼吸窘迫呈进行性加重是本病的特点。严重时表现为呼吸浅表，呼吸节律不整、呼吸暂停及四肢松弛。由于呼气时肺泡萎陷，体格检查可见胸廓扁平；因潮气量小，听诊两肺呼吸音减低，肺泡有渗出时可闻及细湿啰音。

随着病情的逐渐好转，由于肺顺应性的改善，肺血管阻力下降，约有 30%~50% 的患儿于 RDS 恢复期出现动脉导管开放，分流量较大时可发生心力衰竭、肺水肿。故恢复期的 RDS 患儿其原发病已明显好转，突然出现对氧气的需求量增加、难以矫正和解释的代谢性酸中毒、喂养困难、呼吸暂停、周身发凉发花及肝脏在短时间内进行性增大，应注意本病。若同时具备脉压增大、水冲脉、心率增快或减慢、心前区搏动增强、胸骨左缘第 2 肋间可闻及收缩期或连续性杂音，可确诊本病。

RDS 通常于生后 24~48 小时病情最重，病死率较高，能存活 3 天以上者，肺成熟度增加，病情逐渐恢复。值得注意的是，近年来由于 PS 的广泛应用，RDS 病情已减轻，病程亦缩短。对于未使用 PS 的早产儿，若生后 12 小时出现呼吸窘迫，一般不考虑本病。此外，近年来随着选择性剖宫产的增加，足月儿 RDS 发病率有不断上升的趋势，临床表现与早产儿相比，起病稍迟，症状可能更重，且易并发 PPHN，PS 使用效果不及早产儿。

【辅助检查】

1. 实验室检查 ①泡沫试验（foam test）：取患儿胃液或气道吸引物 1ml 加 95% 酒精 1ml，振荡 15 秒，静置 15 分钟后沿管壁有多层泡沫形成则可除外 RDS。若无泡沫可考虑为 RDS，两者之间为可疑。其原理是由于 PS 利于泡沫的形成和稳定，而酒精则起抑制作用。②肺成熟度的判定：测定羊水或患儿气管吸引物中 L/S，若≥2 提示"肺成熟"，1.5~2 可疑，<1.5 "肺未成熟"；PS 中其他磷脂成分的测定也有助于诊断。③血气分析：pH 和动脉氧分压（PaO_2）降低，动脉二氧化碳分压（$PaCO_2$）增高，碳酸氢根减少，通常是 RDS 的常见改变。

2. X 线检查 本病的 X 线检查具有特征性表现，是目前确诊 RDS 的最佳手段。①两肺呈普遍性的透过度降低，可见弥漫性均匀一致的细颗粒网状影，即毛玻璃样（ground glass）改变（图 7-9）；②在弥漫性不张肺泡（白色）的背景下，可见清晰充气的树枝状支气管（黑色）影，即支气管充气征（air bronchogram）；③双肺野均呈白色，肺肝界及肺心界均消失，即白肺（white lung）（图 7-10）。

3. 超声波检查 彩色多普勒超声有助于动脉导管开放的确定。

【鉴别诊断】

1. 湿肺（wet lung） 亦称新生儿暂时性呼吸增快（transient tachypnea of newborn，TTN）。多见

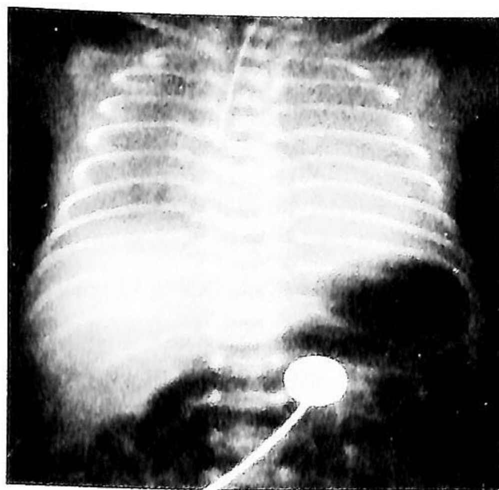


图 7-9 RDS 患儿胸片

双肺野透过度明显降低，呈毛玻璃样改变，双肺门处见充气支气管，双侧心缘模糊

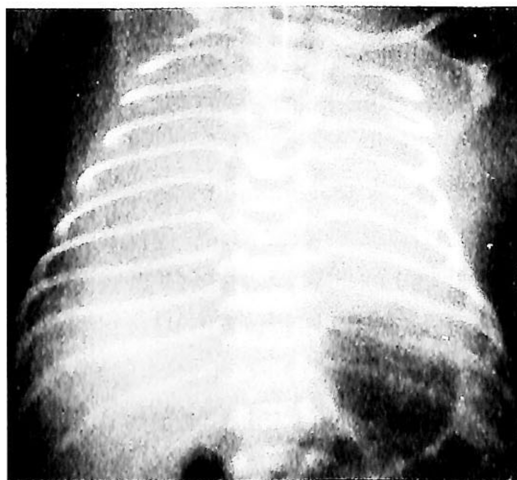


图 7-10 RDS 胸片

双肺野透过度均匀一致性降低，未见正常肺纹理，其内可见含气支气管影，双侧心缘、膈肌及膈角均显示不清

笔记

于足月儿，为自限性疾病。系由肺淋巴和(或)静脉吸收肺液功能暂时低下，使其积留于淋巴管、静脉、间质、叶间胸膜和肺泡等处，影响气体交换。生后数小时内出现呼吸增快(>60~80 次 / 分)，但吃奶佳、哭声响亮及反应好，重者也可有发绀及呻吟等。听诊呼吸音减低，可闻及湿啰音。X 线检查以肺泡、间质、叶间胸膜积液为特征，严重时合并胸腔积液。一般对症治疗即可，重者也需机械通气，但 2~3 天症状缓解消失。

2. B 组链球菌肺炎(group B streptococcal pneumonia) 是由 B 组链球菌败血症所致的宫内感染性肺炎。其临床表现及 X 线所见有时与 RDS 难以鉴别。但前者母亲妊娠晚期多有感染、羊膜早破或羊水有异味史，母血或宫颈拭子培养有 B 组链球菌生长；患儿病程与 RDS 不同，抗生素治疗有效。

3. 膈疝(diaphragmatic hernia) 表现为阵发性呼吸急促及发绀。腹部凹陷，患侧胸部呼吸音减弱甚至消失，可闻及肠鸣音；X 线胸片可见患侧胸部有充气的肠曲或胃泡影及肺不张，纵隔向对侧移位。

【治疗】

目的是保证通换气功能正常，待自身 PS 产生增加，RDS 得以恢复。机械通气和应用 PS 是治疗的重要手段。

1. 一般治疗 ①保温：放置在婴儿暖箱或辐射式抢救台上，保持皮肤温度在 36.5℃。②监测：体温、呼吸、心率、血压和动脉血气。③保证液体和营养供应：第 1 天 5% 或 10% 葡萄糖液 65~75ml/(kg·d)，以后逐渐增加，液体量不宜过多，否则易导致动脉导管开放，甚至发生肺水肿。④纠正酸中毒。⑤抗生素：原则上不主张使用，但若合并感染，应依据细菌培养和药物敏感试验结果选择相应的抗生素。

2. 氧疗(oxygen therapy)**和辅助通气**

(1) 吸氧：轻症可选用鼻导管、面罩、头罩或鼻塞吸氧，维持 PaO_2 50~80mmHg(6.7~10.6kPa)和经皮血氧饱和度($TcSO_2$)90%~95% 为宜。

(2) 持续气道正压通气(continuous positive airway pressure，CPAP)：①目的是使有自主呼吸的患儿在整个呼吸周期中都接受高于大气压的气体，以增加 FRC，防止呼气时肺泡萎陷，以改善肺氧合及减少肺内分流。②指征：吸入氧分数(fraction of inspiratory oxygen，FiO_2)>0.3，PaO_2<50mmHg(6.7kPa)或 $TcSO_2$<90%。③方法：鼻塞最常用，也可经面罩、鼻咽管或气管插管进行。④参数：压力一般为 4~6cmH_2O，很少超过 8~10cmH_2O。

CPAP 多适用于轻中度 RDS 患儿。对于已确诊的 RDS，越早使用 CPAP，越能避免后续经气管插管呼吸机的应用。

(3) 常频机械通气(conventional mechanical ventilation，CMV)

1) 机械通气的指征：目前国内外尚无统一标准，其参考标准为：① FiO_2=0.6，PaO_2<50mmHg(6.7kPa) 或 $TcSO_2$<85%(发绀型先天性心脏病除外)；② $PaCO_2$>60~70mmHg(7.8~9.3kPa) 伴 pH<7.25；③严重或药物治疗无效的呼吸暂停。具备上述任意一项者即可经气管插管应用机械通气。

2) 呼吸机初始参数：吸气峰压(PIP)20~25cmH_2O，呼气末正压(PEEP)5~6cmH_2O，呼吸频率(RR)25~30 次 / 分，吸气时间(TI)0.3~0.4 秒，FiO_2 依据目标 $TcSO_2$ 调整，15~30 分钟后检测动脉血气，依据结果决定是否调整参数。

近年来，由于 PS 普遍应用于 RDS，使得机械通气参数较前降低，机械通气时间明显缩短。

3) 并发症：①呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonia，VAP)：是最常见的并发症。由于长时间气管插管和(或)应用呼吸机引起的继发性肺内感染，可加重原发疾病，影响呼吸机的撤离。常见致病菌有克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌及不动杆菌。②肺气漏(pulmonary air leak，PAL)：多由 CMV 的压力过高所致。包括肺间质气肿、气胸、气腹、心包积气、纵隔积气、

笔记

皮下气肿和空气栓塞。③支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD):由于长时间机械通气、吸入高浓度氧或感染等因素所致。目前将其定义为生后28天或纠正胎龄(胎龄+日龄)36周时仍需吸氧并伴胸片异常。主要病理变化为肺泡发育障碍和肺间质纤维化。④早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity,ROP):除机械通气外,主要为长时间吸入高浓度氧所致,其病理特征为晶状体后纤维组织增生。严重病例可失明。⑤其他:气道损伤、心排血量减少、PDA、IVH等。

3. PS(pulmonary surfactant)替代疗法　可明显降低RDS的病死率及气胸的发生率,同时可改善肺顺应性和通换气功能,降低呼吸机参数。

(1) 应用指征:已确诊的RDS或产房内防止RDS的预防性应用。

(2) 临床应用PS分为4类:①天然型PS:从猪肺、小牛肺提取物中提取;②改进的天然型PS:在天然提取的PS中加入了PS的主要成分,疗效更佳;③合成PS:是由人工合成的PS,主要磷脂成分按一定比例分制而成,不含表面活性蛋白;④重组PS:又称合成的天然型PS,目前已应用于临床,疗效较好。上述①、②、③为第一代PS产品,④为第二代PS产品。

(3) 使用方法:①时间:对于胎龄较小和出生体重较低的早产儿,出生后最好立即给予PS,可预防RDS的发生或减轻RDS的严重程度;对于已确诊的RDS患儿,应立即给予。对部分RDS仍在进展的患儿(如持续不能离氧,需要机械通气),需使用第2剂或第3剂PS。②剂量:每种PS产品均有各自的推荐剂量,多数报道首次100~200mg/kg,再次给予100mg/kg。③方法:药物(干粉剂需稀释)摇匀后经气管插管缓慢注入肺内。

(4) 注意事项:①使用前最好拍胸片确认气管插管的准确位置;②因表面活性物质的黏滞,可发生气道阻塞,故在PS从呼吸道扩散到肺泡内之前,应用复苏气囊加压通气或适当增加机械通气的压力;③应用PS后,当潮气量迅速增加时,应及时下调PIP及PEEP,以免发生肺气漏;④预防性应用PS时,应避免因气管插管时间过长而发生低氧血症,甚至导致早产儿脑损伤。

4. 关闭动脉导管

(1) 限制入液量,并给予利尿剂:尽可能减少液体的摄入,减少血液从降主动脉分流到肺动脉,以减少肺内液体的积聚。此外,利尿剂尚有利于减轻心脏的前负荷。

(2) 吲哚美辛为前列腺素合成酶抑制剂。前列腺素E是胎儿及生后初期维持动脉导管开放的重要物质,而前列腺素合成酶抑制剂可减少前列腺素E的合成,故有助于导管关闭。首次剂量为0.2mg/kg,静脉用药,用药后12小时、24小时可再重复1次,每次0.1mg/kg。副作用包括肾功能损害、尿量减少、出血倾向等,停药后可恢复。

(3) 布洛芬:为非选择性环氧化酶抑制剂。有研究显示,布洛芬治疗PDA与吲哚美辛具有同样的疗效,且不发生使用吲哚美辛的一些并发症,如减少肠系膜及肾脏血流,对肾脏的副作用更小。首次剂量为10mg/kg,口服,用药后24小时、48小时后再重复1次,每次剂量为5mg/kg。但对胎龄<27周的早产儿用药应慎重。

(4) 手术治疗:对应用上述药物治疗无效,有明显的血流动力学变化,且严重影响心肺功能者,可考虑手术结扎。

【预防】

①预防早产:加强高危妊娠和分娩的监护及治疗;对欲行剖宫产或提前分娩者,应准确测量双顶径和羊水中L/S值,以判定胎儿大小和胎肺成熟度。②促进胎肺成熟:对孕24~34周需提前分娩或有早产迹象的胎儿,出生前24小时至出生7天前给孕母肌内注射地塞米松或倍他米松,可明显降低RDS的发病率和病死率。③PS:对胎龄<30~32周的胎儿,力争生后30分钟内常规应用,若条件不允许也应争取24小时内应用。

笔记

第九节　新生儿黄疸

新生儿黄疸(neonatal jaundice)为新生儿期最常见的表现之一。正常成人血清胆红素低于17μmol/L(1mg/dl),当超过34μmol/L(2mg/dl)即可出现黄疸。新生儿,由于毛细血管丰富,当血清胆红素超过85μmol/L(5mg/dl),则出现肉眼可见的黄疸。非结合胆红素增高是新生儿黄疸最常见的表现形式,重者可引起胆红素脑病(详见本章第十节),造成神经系统的永久性损害,甚至发生死亡。

【新生儿胆红素代谢特点】

新生儿期胆红素的代谢不同于成人,主要如下:

1. **胆红素生成过多**　新生儿每日生成的胆红素明显高于成人(新生儿8.8mg/kg,成人3.8mg/kg),其原因是:①红细胞数量过多:胎儿血氧分压低,红细胞数量代偿性增加,出生后血氧分压升高,过多的红细胞破坏;②红细胞寿命相对短:一般早产儿低于70天,足月儿约80天,成人为120天;且血红蛋白的分解速度是成人的2倍;③旁路和其他组织来源的胆红素增加:有报道此部分胆红素占血胆红素,早产儿为30%,足月儿为20%~25%,成人为15%。

2. **血浆白蛋白联结胆红素的能力不足**　胆红素进入血液循环后,与血浆中白蛋白联结后,被运送到肝脏进行代谢。与白蛋白联结的胆红素不能透过细胞膜或血脑屏障,但游离的非结合胆红素呈脂溶性,能够通过血脑屏障,进入中枢神经系统,引起胆红素脑病。刚娩出的新生儿常有不同程度的酸中毒,可减少胆红素与白蛋白联结;早产儿胎龄越小,白蛋白含量越低,其联结胆红素的量也越少。

3. **肝细胞处理胆红素的能力差**　胆红素进入肝脏后被肝细胞的受体蛋白(Y蛋白和Z蛋白,一种细胞内的转运蛋白)结合后转运至光面内质网,通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDPGT)的催化,每分子胆红素结合两分子的葡萄糖醛酸,形成水溶性的结合胆红素(conjugated bilirubin),后者经胆汁排泄至肠道。新生儿出生时肝细胞内Y蛋白含量极微(仅为成人的5%~20%,生后5~10天达正常),UDPGT含量也低(仅为成人的1%~2%)且活性差(仅为正常的0%~30%),因此,新生儿不仅摄取胆红素的能力不足,同时结合胆红素的能力低下,生成结合胆红素的量较少。此外,新生儿肝细胞排泄胆红素的能力不足,早产儿更为明显,可出现暂时性肝内胆汁淤积。

4. **肠肝循环**(enterohepatic circulation)　特点在较大儿童或成人,肠道胆红素通过细菌作用被还原为粪胆素原(stercobilinogen)后随粪便排出,部分排入肠道的结合胆红素可被肠道的β-葡萄糖醛酸酐酶水解,或在碱性环境中直接与葡萄糖醛酸分离成为非结合胆红素,后者可通过肠壁经门静脉重吸收到肝脏再行处理,即胆红素的"肠肝循环"。新生儿肠蠕动性差和肠道菌群尚未完全建立,而肠腔内β-葡萄糖醛酸酐酶活性相对较高,可将结合胆红素转变成非结合胆红素,增加了肠肝循环,导致血非结合胆红素水平增高。此外,胎粪含胆红素较多,如排泄延迟,可使胆红素重吸收增加。

此外,当饥饿、缺氧、脱水、酸中毒、头颅血肿或颅内出血时,更易出现黄疸或使原有黄疸加重。

【新生儿黄疸分类】

通常分为生理性黄疸和病理性黄疸,约有85%的足月儿及绝大多数早产儿在新生儿期均会出现暂时性总胆红素增高。但大多数为生理性的,在所有足月儿中,约有6.1%血清胆红素水平超过221μmol/L(12.9mg/dl),仅3%血清胆红素水平超过256μmol/L(15mg/dl)。

1. **生理性黄疸**(physiological jaundice)　其特点为:①一般情况良好。②足月儿生后2~3天出现黄疸,4~5天达高峰,5~7天消退,最迟不超过2周;早产儿黄疸多于生后3~5天出现,5~7天达高峰,7~9天消退,最长可延迟到3~4周。③每日血清胆红素升高<85μmol/L(5mg/dl)或每

笔记

小时 <0.85μmol/L(0.5mg/dl)。

生理性黄疸始终是排除性诊断，判定其是“生理”，还是“病理”的血清胆红素最高界值，由于受个体差异、种族、地区、遗传及喂养方式等影响，迄今尚不存在统一标准。通常认为，足月儿 <221μmol/L(12.9mg/dl)，早产儿 <256μmol/L(15mg/dl)是生理性的，但临床发现，即使早产儿的血清胆红素水平低于此值，也可发生胆红素脑病。因此，采用日龄或小时龄胆红素值进行评估，目前已被多数学者所接受(图 7-11)，同时也根据不同胎龄和生后小时龄，以及是否存在高危因素来评估和判断。影响新生儿黄疸的高危因素包括溶血、窒息、缺氧、酸中毒、脓毒血症、高热、低体温、低蛋白血症、低血糖等。

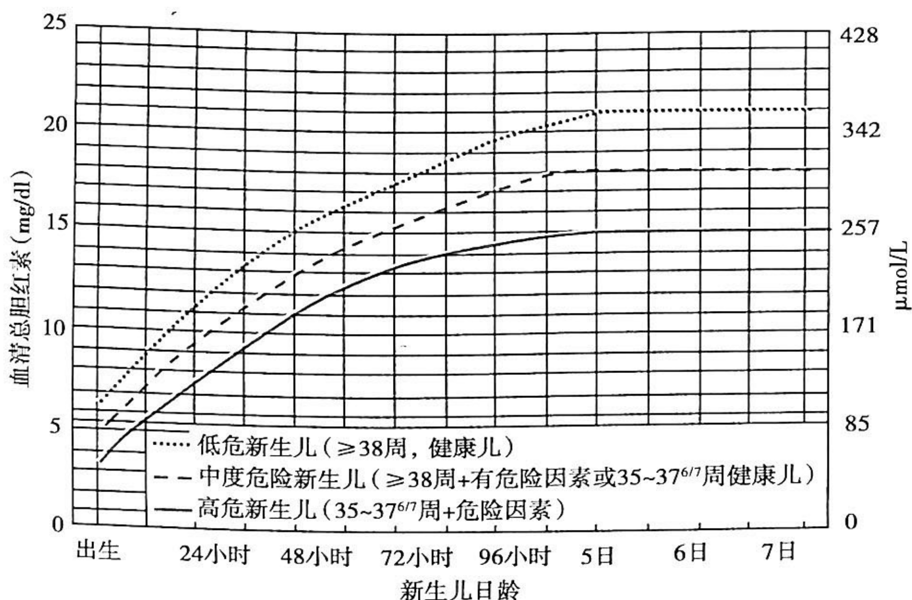


图 7-11 胎龄 >35 周新生儿不同胎龄和生后小时龄的光疗标准

资料来源：Pediatrics，2004，114：297-316.

2. **病理性黄疸**(pathologic jaundice) 其特点为：①生后 24 小时内出现黄疸；②血清总胆红素值已达到相应日龄及相应危险因素下的光疗干预标准(图 7-11)，或每日上升超过 85μmol/L(5mg/dl)，或每小时 >0.85μmol/L(0.5mg/dl)；③黄疸持续时间长，足月儿 >2 周，早产儿 >4 周；④黄疸退而复现；⑤血清结合胆红素 >34μmol/L(2mg/dl)。具备其中任何一项者即可诊断为病理性黄疸。

新生儿病理性黄疸的病因较多，常为多种病因同时存在。

(1) 胆红素生成过多：由于红细胞破坏增多及肠肝循环增加，使胆红素生成过多，引起非结合胆红素水平增高。

1) 红细胞增多症：即静脉血红细胞 $>6\times10^{12}$/L，血红蛋白 >220g/L，血细胞比容 >65%。常见于母 - 胎或胎 - 胎间输血、脐带结扎延迟、宫内生长迟缓(慢性缺氧)及糖尿病母亲所生婴儿等。

2) 体内出血：如较大的头颅血肿、皮下血肿、颅内出血、肺出血和其他部位出血，引起血管外溶血，使胆红素生成过多。

3) 同族免疫性溶血：见于母婴血型不合，如 ABO 或 Rh 血型不合等，我国 ABO 溶血病多见。

4) 感染：细菌、病毒、螺旋体、衣原体、支原体和原虫等引起的重症感染皆可致溶血，以金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌引起的败血症多见。

5) 肠肝循环增加：先天性肠道闭锁、先天性幽门肥厚、巨结肠、饥饿和喂养延迟等均可使胎粪排泄延迟，使胆红素重吸收增加。

6) 母乳喂养：①母乳喂养相关的黄疸(breastfeeding-associated jaundice)：是指母乳喂养的新

笔记

生儿在生后1周内，由于热量和液体摄入不足、排便延迟等，使血清胆红素升高，几乎2/3母乳喂养的新生儿可出现这种黄疸。该种原因导致的黄疸通过增加母乳喂养量和频率而得到缓解，一般不发生胆红素脑病。②母乳性黄疸(breast milk jaundice)：是指母乳喂养的新生儿在生后3个月内仍有黄疸，表现为非溶血性高非结合胆红素血症，但其诊断需排除其他病理因素。其原因可能与母乳中的β-葡萄糖醛酸酐酶水平较高，增加肝肠循环有关。一般不需任何治疗，停喂母乳24~48小时，黄疸可明显减轻，但对于胆红素水平较高者应密切观察。

7) 红细胞酶缺陷：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)、丙酮酸激酶和己糖激酶缺陷均可影响红细胞的正常代谢，使红细胞膜僵硬、变形能力减弱，滞留和破坏单核-吞噬细胞系统。

8) 红细胞形态异常：遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症、婴儿固缩红细胞增多症等均由于红细胞膜结构异常使红细胞在脾脏破坏增加。

9) 血红蛋白病：α地中海贫血、血红蛋白F-Poole和血红蛋白Hasharon等，由于血红蛋白肽链数量和质量缺陷而引起溶血。

10) 其他：维生素E缺乏和低锌血症等，使细胞膜结构改变导致溶血。

(2) 肝脏胆红素代谢障碍：由于肝细胞摄取和结合胆红素的能力低下，使血清非结合胆红素升高。

1) 窒息、缺氧、酸中毒及感染：窒息、缺氧及感染可抑制肝脏UDPGT的活性。

2) Crigler-Najjar综合征：即先天性UDPGT缺乏。分为Ⅰ型、Ⅱ型和Gilbert综合征。①Ⅰ型：属常染色体隐性遗传，酶完全缺乏，酶诱导剂，如苯巴比妥治疗无效。生后数年内需长期光疗，以降低血清胆红素和预防核黄疸；患儿很难存活，肝脏移植可以使UDPGT酶活性达到要求。②Ⅱ型：多属常染色体显性遗传，酶活性低下，发病率较Ⅰ型高；酶诱导剂，如苯巴比妥治疗有效。③Gilbert综合征：为常染色体显性遗传或隐性遗传，由于基因突变，使肝酶活性降低，一般为良性、慢性或复发性的发病过程，不伴有肝损害和溶血，苯巴比妥治疗有效。

3) Gilbert综合征：是一种慢性的、良性高非结合胆红素血症，属常染色体显性遗传。是由于肝细胞摄取胆红素功能障碍和肝脏UDPGT活性降低所致。其UDPGT活性降低的机制是在基因启动子区域TA重复增加，或在亚洲人群常见基因外显子G71R基因突变，导致酶的活力降低。Gilbert综合征症状轻，通常于青春期才有表现；在新生儿期常由于肝细胞结合胆红素功能障碍而表现为高胆红素血症。当UDPGT基因突变和G-6-PD同时存在时，高胆红素血症常更为明显。

4) Lucey-Driscoll综合征：即家族性暂时性新生儿黄疸。某些母亲所生的所有新生儿在生后48小时内表现为严重的高非结合胆红素血症，其原因为妊娠后期孕妇血清中存在一种性质尚未明确的葡萄糖醛酸转移酶抑制物，使新生儿肝脏UDPGT酶活性被抑制。本病有家族史，新生儿早期黄疸重，2~3周自然消退。

5) 药物：某些药物，如磺胺、水杨酸盐、维生素K_3、吲哚美辛、毛花苷丙等，可与胆红素竞争Y、Z蛋白的结合位点，噻嗪类利尿剂能使胆红素与白蛋白分离，增加血胆红素水平。

6) 其他：甲状腺功能减退时，肝脏UDPGT活性降低可持续数周至数月，使黄疸加重或迁延不退；垂体功能低下和先天愚型等常伴有血胆红素升高或生理性黄疸消退延迟；肠狭窄或闭锁、巨结肠均可使非结合胆红素在肠道再吸收增加，使黄疸进一步加重。

(3) 胆红素的排泄障碍：是由于肝细胞和(或)胆道对胆汁分泌和(或)排泄障碍所致，引起高结合胆红素血症，如同时有肝细胞功能受损，也可伴有非结合胆红素增高。

1) 新生儿肝炎：多由病毒引起的宫内感染所致。常见有乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、肠道病毒及EB病毒等。

2) 先天性代谢缺陷病：α_1-抗胰蛋白酶缺乏症、半乳糖血症、果糖不耐受症、酪氨酸血症、糖原贮积症(glycogen storage disease，GSD)Ⅳ型及脂质贮积症(尼曼-皮克病、戈谢病)等可有肝细胞损害。

3) Dubin-Johnson综合征：即先天性非溶血性结合胆红素增高症，较少见。是由肝细胞分泌

笔记

和排泄结合胆红素障碍所致，可出现非结合和结合胆红素增高，临床经过呈良性。

4) 胆管阻塞：由于先天性胆道闭锁或先天性胆总管囊肿，使肝内或肝外胆管阻塞，使结合胆红素排泄障碍，是新生儿期胆汁淤积性黄疸的常见原因。胆汁黏稠综合征是由于胆汁淤积在小胆管中，使结合胆红素排泄障碍，常见于长期应用静脉营养的早产儿；肝和胆道的肿瘤也可压迫胆管造成阻塞。

第十节 新生儿溶血病

新生儿溶血病（hemolytic disease of newborn，HDN）是指由于母婴血型不合而引起的胎儿或新生儿同族免疫性溶血（isoimmune hemolytic disease）。在已发现的人类 26 个血型系统中，以 ABO 血型不合最常见，其次为 Rh 血型不合，MN（少见血型）血型不合较罕见。

【病因和发病机制】

为母婴血型不合引起的抗原抗体反应，由于母亲体内不存在胎儿的某些由父亲遗传的红细胞血型抗原，当胎儿红细胞通过胎盘进入母体或母体通过其他途径（如输血、接种疫苗等）接触这些抗原后，刺激母体产生相应抗体。当此抗体（IgG）进入胎儿血液循环后，即与胎儿红细胞表面的相应抗原结合（致敏红细胞），继之在单核 - 吞噬细胞系统内被破坏，引起溶血。

1. ABO 溶血 主要发生在母亲 O 型而胎儿 A 型或 B 型，如母亲为 AB 型或婴儿为 O 型，则不发生 ABO 溶血病。

(1) 40%~50% 的 ABO 溶血病发生在第一胎，其原因是：O 型母亲在第一胎妊娠前，已受到自然界 A 或 B 血型物质（某些植物、寄生虫、伤寒疫苗、破伤风及白喉类毒素等）的刺激，母体内已存在抗 A 或抗 B 抗体（IgG）。

(2) 在母婴 ABO 血型不合中，仅 1/5 发生 ABO 溶血病，其原因为：①胎儿红细胞的抗原数量较少，仅为成人的 1/4，不足以与相应的抗体结合而发生严重溶血；②除红细胞外，A 或 B 抗原存在于许多其他组织中，只有少量通过胎盘的抗体与胎儿红细胞结合，其余的被组织或血浆中可溶性的 A 或 B 物质吸收。

2. Rh 溶血 Rh 血型系统有 6 种抗原，即 D、E、C、c、d、e（d 抗原未测出，只是推测），其抗原性强弱依次为 D>E>C>c>e，故 Rh 溶血病中以 RhD 溶血病最常见，其次为 RhE，由于 e 抗原性最弱，故 Rhe 溶血病罕见。传统上红细胞缺乏 D 抗原称为 Rh 阴性，而具有 D 抗原称为 Rh 阳性，中国人绝大多数为 Rh 阳性。但由于母亲 Rh 阳性（有 D 抗原），也可缺乏 Rh 系统其他抗原，如 E，若胎儿具有该抗原时，也可发生 Rh 不合溶血病。母亲暴露于 Rh 血型不合抗原的机会主要有：①曾输注 Rh 血型不合的血液；②分娩或流产接触 Rh 血型抗原，此机会可高达 50%；③在孕期胎儿 Rh^+ 血细胞经胎盘进入母体。

(1) Rh 溶血病一般不发生在第一胎。因为 Rh 抗体只能由人类红细胞 Rh 抗原刺激产生。Rh 阴性母亲首次妊娠，于妊娠末期或胎盘剥离（包括流产及刮宫）时，Rh 阳性的胎儿血进入母血中，约经过 8~9 周产生 IgM 抗体（初发免疫反应），此抗体不能通过胎盘，以后虽可产生少量 IgG 抗体，但胎儿已经娩出。如母亲再次妊娠（与第一胎 Rh 血型相同），怀孕期可有少量（低至 0.2ml）胎儿血进入母体循环，于几天内便可产生大量 IgG 抗体（次发免疫反应），该抗体通过胎盘引起胎儿溶血。

(2) 既往输过 Rh 阳性血的 Rh 阴性母亲，其第一胎可发病。极少数 Rh 阴性母亲虽未接触过 Rh 阳性血，但其第一胎也发生 Rh 溶血病，这可能是由于 Rh 阴性孕妇的母亲为 Rh 阳性，其母怀孕时已使孕妇致敏，故其第一胎发病。

(3) 即使是抗原性最强的 RhD 血型不合者，也仅有 1/20 发病。主要是由于母亲对胎儿红细胞 Rh 抗原的敏感性不同。另外，母亲为 RhD 阴性，如父亲的 RhD 血型基因为杂合子，则胎儿为

笔记

RhD 阳性的可能性为 50%，如为纯合子则为 100%，其他 Rh 血型也一样。当存在 ABO 血型不符合时，Rh 血型不合的溶血常不易发生；其机制可能为 ABO 血型不符所产生的抗体已破坏了进入母体的胎儿红细胞，使 Rh 抗原不能被母体免疫系统发现。

【病理生理】

ABO 溶血除引起黄疸外，其他改变不明显。Rh 溶血造成胎儿重度贫血，甚至心力衰竭。重度贫血、低蛋白血症和心力衰竭可导致全身水肿（胎儿水肿）。贫血时，髓外造血增强，可出现肝脾肿大。胎儿血中的胆红素经胎盘进入母亲肝脏进行代谢，故娩出时黄疸往往不明显。出生后，由于新生儿处理胆红素的能力较差，很快即出现黄疸。血清非结合胆红素过高，可透过血脑屏障，引发胆红素脑病（bilirubin encephalopathy）。

【临床表现】

症状轻重与溶血程度基本一致。多数 ABO 溶血病患儿主要表现为黄疸、贫血，Rh 溶血病症状较重，严重者甚至死胎。

1. 黄疸　大多数 Rh 溶血病患儿生后 24 小时内出现黄疸并迅速加重，而多数 ABO 溶血病的患儿黄疸在第 2~3 天出现。血清胆红素以非结合型为主，但如溶血严重，造成胆汁淤积，结合胆红素也可升高。

2. 贫血　程度不一。重症 Rh 溶血，生后即可有严重贫血或伴有心力衰竭。部分患儿由于免疫抗体持续存在，也可于生后 3~6 周发生晚期贫血，甚至持续数月。

3. 肝脾肿大　Rh 溶血病患儿多有不同程度的肝脾增大，ABO 溶血病患儿则不明显。

【并发症】

胆红素脑病（bilirubin encephalopathy）为新生儿溶血病最严重的并发症，多发生于出生后 1 周内，最早生后 1~2 天出现神经系统表现。当非结合胆红素水平过高，透过血脑屏障，可造成中枢神经系统功能障碍，如不经治疗干预，可造成永久性损害。胆红素常造成基底神经节、海马、下丘脑神经核和小脑神经元坏死；尸体解剖可见相应的神经核黄染，故又称为核黄疸（kernicterus）。

目前将胆红素脑病分为急性胆红素脑病（acute bilirubin encephalopathy）和慢性胆红素脑病（chronic bilirubin encephalopathy）。急性胆红素脑病是指生后 1 周出现的胆红素毒性的急性期表现，持续时间不超过新生儿期；慢性胆红素脑病，又称为核黄疸，是指胆红素毒性所致的慢性、永久性临床后遗症。

一般于重度黄疸高峰后 12~48 小时出现症状，通常将胆红素脑病分为 4 期：警告期、痉挛期、恢复期和后遗症期，现多将前 3 期称为"急性胆红素脑病"，第 4 期称为"慢性胆红素脑病"（或核黄疸）。

第 1 期（警告期）：表现为嗜睡、反应低下、吮吸无力、拥抱反射减弱、肌张力减低等，偶有尖叫和呕吐。持续约 12~24 小时。

第 2 期（痉挛期）：出现抽搐、角弓反张和发热（多与抽搐同时发生）。轻者仅有双眼凝视，重者出现肌张力增高、呼吸暂停、双手紧握、双臂伸直内旋，可出现角弓反张。此期约持续 12~48 小时。

第 3 期（恢复期）：吃奶及反应好转，抽搐次数减少，角弓反张逐渐消失，肌张力逐渐恢复。此期约持续 2 周。

第 4 期（后遗症期）：出现典型的核黄疸后遗症表现。可有：①手足徐动：经常出现不自主、无目的和不协调的动作，早则生后 18 个月出现，也可晚至 8~9 岁出现。②眼球运动障碍：眼球向上转动障碍，形成落日眼。③听觉障碍：是胆红素神经毒性的最典型表现，耳聋，对高频音失听。④牙釉质发育不良：牙呈绿色或深褐色。此外，也可留有脑性瘫痪、智能落后、抽搐、抬头无力和流涎等后遗症。

笔记

此外，与足月儿相比，早产儿更易发生胆红素脑病，尸检结果证实即使低水平的胆红素也可有核黄疸的病理改变。患儿很少有核黄疸的典型表现，在新生儿期也缺乏急性期的特异表现，听觉障碍常是其主要表现。

【辅助检查】

1. 母子血型检查 检查母婴 ABO 和 Rh 血型，证实有血型不合存在。

2. 检查有无溶血 溶血时红细胞和血红蛋白减少，早期新生儿血红蛋白 <145g/L 可诊断为贫血；网织红细胞增高（>6%）；血涂片有核红细胞增多（>10/100 个白细胞）；血清总胆红素和非结合胆红素明显增加。

3. 致敏红细胞和血型抗体测定

（1）改良直接抗人球蛋白试验：即改良 Coombs 试验，为确诊试验。是用"最适稀释度"的抗人球蛋白血清与充分洗涤后的受检红细胞盐水悬液混合，如有红细胞凝聚为阳性，表明红细胞已致敏。Rh 溶血病其阳性率高，而 ABO 溶血病仅少数阳性。

（2）抗体释放试验（antibody release test）：通过加热使患儿血中致敏红细胞的血型抗体释放于释放液中，将与患儿相同血型的成人红细胞（ABO 系统）或 O 型标准红细胞（Rh 系统）加入释放液中致敏，再加入抗人球蛋白血清，如有红细胞凝聚为阳性。是检测致敏红细胞的敏感试验，也为确诊试验。Rh 和 ABO 溶血病一般均为阳性。

（3）游离抗体试验（free antibody test）：在患儿血清中加入与其相同血型的成人红细胞（ABO 系统）或 O 型标准红细胞（Rh 系统）致敏，再加入抗人球蛋白血清，如有红细胞凝聚为阳性。表明血清中存在游离的 ABO 或 Rh 血型抗体，并可能与红细胞结合引起溶血。此项试验有助于估计是否继续溶血、换血后的效果，但不是确诊试验。

4. 其他

（1）脑干听觉诱发电位（BAEP）：是指起源于耳蜗听神经和脑干听觉结构的生物电反应，对早期预测核黄疸及筛选感音神经性听力丧失非常有益。新生儿期固定出现的是Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波，且Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波在整个刺激强度范围内比较稳定，所以常以此 3 个波的波峰潜伏期及峰间潜伏期来代表神经系统的损害程度。血清胆红素对中枢神经系统的毒性作用可以通过观察 BAEP 的Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波的波峰潜伏期及Ⅰ~Ⅲ、Ⅲ~Ⅴ的峰间潜伏期的延长来判断。

（2）头部 MRI 扫描：对胆红素脑病的早期诊断有重要价值，双侧苍白球的对称性 T1 加权高信号是急性期胆红素脑病的特异性改变（图 7-12、图 7-13），但有研究发现，此改变与患儿长期预

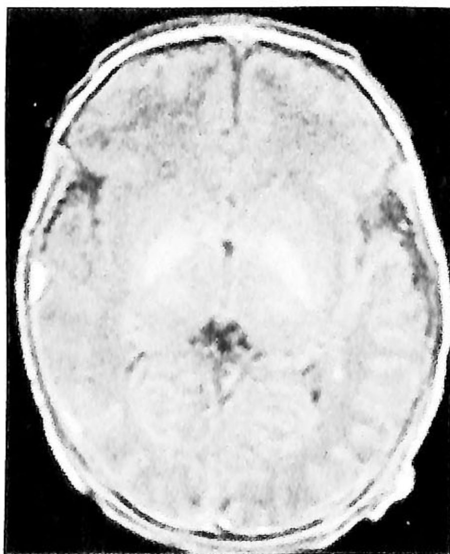


图 7-12 胆红素脑病患儿头部 MRI 扫描
双侧苍白球对称性 T1 高信号

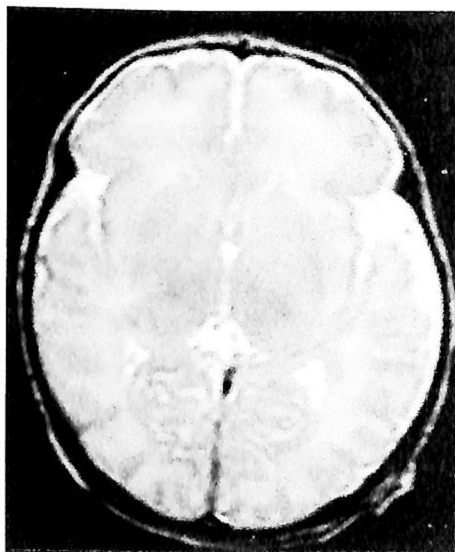


图 7-13 胆红素脑病患儿头部 MRI 扫描
双侧苍白球 T2 未见信号异常

笔记

后无关。因数周或数月后上述 T1 加权的高信号逐渐消失，恢复正常或稍低信号，若相应部位呈现 T2 加权高信号，即慢性期胆红素脑病的 MRI 改变，则提示预后不良。

【诊断】

1. 产前诊断　凡既往有不明原因的死胎、流产、新生儿重度黄疸史的孕妇及其丈夫均应进行 ABO、Rh 血型测定，不合者进行孕妇血清中抗体动态监测。孕妇血清中 IgG 抗 A 或抗 B>1∶64，提示有可能发生 ABO 溶血病。Rh 阴性孕妇在妊娠 16 周时应检测血中 Rh 血型抗体作为基础值，以后每 2~4 周监测 1 次，当抗体效价上升，提示可能发生 Rh 溶血病。

2. 生后诊断　新生儿娩出后黄疸出现早，且进行性加重，有母婴血型不合，改良 Coombs 试验和抗体释放试验中有一项阳性者即可确诊。

【鉴别诊断】

本病需与以下疾病鉴别：

1. 先天性肾病　有全身水肿、低蛋白血症和蛋白尿，但无病理性黄疸和肝脾肿大。

2. 新生儿贫血　双胞胎的胎 - 胎间输血，或胎 - 母间输血可引起新生儿贫血，但无重度黄疸、血型不合及溶血三项试验阳性。

3. 生理性黄疸　ABO 溶血病可仅表现为黄疸，易与生理性黄疸混淆，血型不合及溶血三项试验可资鉴别。

【治疗】

1. 产前治疗

（1）提前分娩：既往有输血、死胎、流产和分娩史的 Rh 阴性孕妇，本次妊娠 Rh 抗体效价逐渐升至 1∶32 或 1∶64 以上，用分光光度计测定羊水胆红素增高，且胎肺已成熟（羊水 L/S>2）时，可考虑提前分娩。

（2）血浆置换：对血 Rh 抗体效价明显增高（>1∶64），但又不宜提前分娩的孕妇，可对其进行血浆置换，以换出抗体，减少胎儿溶血，但该方法临床已极少应用。

（3）宫内输血：对胎儿水肿或胎儿 Hb<80g/L，而胎肺尚未成熟者，可直接将与孕妇血清不凝集的浓缩红细胞在 B 超引导下经脐血管穿刺后直接注入，以纠正贫血。

（4）其他：孕妇于预产期前 1~2 周口服苯巴比妥，可诱导胎儿 UDPGT 活性增加，以减轻新生儿黄疸。对胎儿受累较重者，也有报道通过母亲或胎儿注射 IVIG，抑制血型抗体所致的胎儿红细胞破坏。

2. 新生儿治疗

（1）光照疗法（phototherapy）：简称光疗，是降低血清非结合胆红素的简单而有效的方法。

1）指征：各种原因导致的足月儿血清总胆红素水平 >205μmol/L（12mg/dl），均可给予光疗；由于早产儿的血脑屏障尚未发育成熟，胆红素易引起神经系统损害，治疗应更积极；对于高危新生儿，如窒息、低蛋白血症、感染、酸中毒等，可放宽指征；极低和超低出生体重儿可预防性光疗。根据患儿胎龄、是否存在高危因素及生后日龄，参考光疗干预列线图（图 7-5）进行光疗。

2）原理：在光作用下，非结合胆红素转变成水溶性异构体，包括 4Z、15E 异构体和结构异构体，即光红素，上述异构体不经肝脏处理，直接经胆汁和尿液排出。波长 425~475nm 的蓝光和波长 510~530nm 的绿光效果最佳，日光灯或太阳光也有较好疗效。光疗主要作用于皮肤浅层组织，光疗后皮肤黄疸消退并不表明血清非结合胆红素已正常。

3）设备：主要有光疗箱、光疗灯和光疗毯等。光疗箱以单面光 160W、双面光 320W 为宜，双面光优于单面光；上、下灯管距床面的距离分别为 40cm 和 20cm。光照强度直接影响光疗效果，通常以光照对象表面所受到的辐照度计算，标准光疗为 8~10μW/(cm^2·nm)，强光疗 >30μW/(cm^2·nm)。光照时，婴儿双眼用黑色眼罩保护，以免损伤视网膜，除会阴、肛门部用尿布遮盖外，其余均裸露。光疗可连续或间断照射，间隔时间视病情而定。Rh 溶血病或黄疸较重的 ABO 溶

笔记

血病，多需48~72小时，一般高胆红素血症，24~48小时即可获得满意疗效，但连续光照时间不宜超过4天。

4）副作用：可出现发热、腹泻和皮疹，但多不严重，可继续光疗；蓝光可分解体内核黄素，光疗超过24小时可引起核黄素减少，并进而降低红细胞谷胱甘肽还原酶活性而加重溶血，故光疗时应补充核黄素（光疗时每日3次，每次5mg；光疗后每日1次，连服3日）；血清结合胆红素增高的患儿，光疗可使皮肤呈青铜色，即青铜症，停止光疗后，青铜症可自行消退。因此，对伴有结合胆红素增高的高胆红素血症患儿，虽并非光疗的禁忌证，但由于胆汁淤积，会影响光疗效果。

（2）药物治疗：①肝酶诱导剂：通过诱导UDPGT酶活性，增加肝脏处理胆红素的能力。常用苯巴比妥，剂量为5mg/(kg·d)，分2~3次口服，连服4~5日。②补充白蛋白：输血浆，每次10~20ml/kg或白蛋白1g/kg，以增加其与非结合胆红素的联结，预防胆红素脑病的发生。③静脉用免疫球蛋白（IVIG）：可阻断单核-吞噬细胞系统Fc受体，抑制吞噬细胞破坏已被抗体致敏的红细胞，多采用一次大剂量疗法1g/kg，于6~8小时内静脉滴入，早期应用临床效果较好。④其他：有报道口服肠道益生菌，改变肠道内环境，减少肝肠循环，对减轻黄疸有一定的辅助治疗作用；纠正代谢性酸中毒有利于非结合胆红素与白蛋白的联结；肾上腺皮质激素对抑制抗原抗体反应有一定作用，但鉴于其副作用，目前已不主张使用。

（3）换血疗法（exchange transfusion）

1）作用：换出部分血中游离抗体和致敏红细胞，减轻溶血；换出血中大量胆红素，防止发生胆红素脑病；纠正贫血，改善携氧，防止心力衰竭。

2）指征：大部分Rh溶血病和个别严重的ABO溶血病需换血治疗。符合下列条件之一者即应换血：①产前已明确诊断，出生时脐血总胆红素>68μmol/L（4mg/dl），血红蛋白低于120g/L，伴水肿、肝脾肿大和心力衰竭者；②生后12小时内胆红素每小时上升>12μmol/L（0.7mg/dl）者；③光疗失败，指高胆红素血症经光疗4~6小时后血清总胆红素仍上升8.6μmol/（L·h）[0.5mg/(dl·h)]；④已有胆红素脑病早期表现者。

3）方法：①血源：Rh溶血病应选用Rh系统与母亲同型、ABO系统与患儿同型的血液，紧急或找不到血源时也可选用O型血；母O型、子A或B型的ABO溶血病，最好用AB型血浆和O型红细胞的混合血；有明显贫血和心力衰竭者，可用血浆减半的浓缩血。②换血量：一般为患儿血量的2倍(约150~180ml/kg)，大约可换出85%的致敏红细胞和60%的胆红素及抗体。③途径：近年来，经外周的动、静脉同步换血，因简单、易操作，已广泛应用于临床，也可选用脐动、静脉进行同步换血。

（4）其他治疗：防止低血糖、低血钙、低体温，纠正缺氧、贫血、水肿、电解质紊乱和心力衰竭等。

【预防】

Rh阴性妇女在流产或分娩Rh阳性胎儿后，应尽早注射相应的抗Rh免疫球蛋白，以中和进入母血的Rh抗原。临床上目前常用的预防方法是对RhD阴性妇女在流产或分娩RhD阳性胎儿后，72小时内肌内注射抗D球蛋白300μg，已起到了较满意的预防效果。

（薛辛东）

第十一节 新生儿感染性疾病

尽管更新、更有效的消毒剂和抗生素相继问世，但感染性疾病的发病率和病死率仍居高不下，是引起我国新生儿死亡和致残的重要因素。细菌和病毒是最常见的病原体，其次为真菌、原虫、螺旋体等。TORCH感染是弓形虫（toxoplasma）、其他（other）、风疹病毒（rubella virus，RV）、巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）和单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）英文字头的简称，是引起宫内感染的常见病原体。近年来，梅毒、细小病毒B_{19}（parvovirus B_{19}）、乙型肝炎病毒、解脲

笔记

脲支原体(ureaplasma urealyticum)、人类免疫缺陷病毒等感染逐渐增多,也成为宫内感染的常见病原体。

新生儿感染可发生在出生前、出生时或出生后。①出生前感染:可发生于妊娠期各阶段。病原体经母亲血流通过胎盘感染胎儿是最常见的途径,又称宫内感染。宫内感染主要是病毒引起的慢性感染,可导致流产、死胎、死产、胎儿宫内发育迟缓、先天性畸形及婴儿出生后肝脾肿大、黄疸、贫血、血小板减少以及神经系统受损等多器官损害,即“宫内感染综合征”。此外,母亲菌血症、泌尿生殖系统病原体上行性感染羊膜囊,胎儿吸入污染的羊水,或羊膜囊穿刺等有创性操作而又消毒不严时也可导致胎儿感染并引起早产。②出生时感染:胎儿通过产道时接触、吸入污染的分泌物或血液中的病原体;胎膜早破、产程延长、分娩时消毒不严或有创胎儿监护及窒息复苏等均可导致胎儿感染。③出生后感染:较上述两种感染更常见,病原体可通过皮肤黏膜创面、呼吸道、消化道及带菌的家庭成员或医护人员接触传播,其中以与携带病毒的母亲密切接触是新生儿生后病毒感染最重要的途径。另外,消毒不严的各种导管和仪器也可造成医源性感染。

一、新生儿败血症

新生儿败血症(neonatal septicemia)是指病原体侵入新生儿血液循环,并在其中生长、繁殖、产生毒素而造成的全身性炎症反应。美国统计资料显示,其发生率占活产婴的0.1%~0.5%,病死率为5%~10%,且胎龄越小、出生体重越轻,发病率及病死率越高。常见的病原体为细菌,也可为真菌、病毒或原虫等。本部分主要阐述细菌性败血症(neonatal bacterial sepsis)。

【病因和发病机制】

1. 病原菌　因不同地区和年代而异。我国新生儿败血症的病原菌与发达国家有很大的差别,多年来一直以葡萄球菌最多见,其次为大肠埃希菌等革兰阴性杆菌。近年来随着围生医学的发展及NICU的建立,极低出生体重儿、超低出生体重儿出生率显著提高,长期的住院时间及静脉留置针、气管插管和广谱抗生素的广泛应用,已经使凝固酶阴性的葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci,CONS)成为新生儿血培养的首位菌。大肠埃希菌仍占有重要位置,克雷伯菌属在发达城市呈上升趋势,其次为铜绿假单胞菌。B族溶血性链球菌(group B streptococcus,GBS)和李斯特菌虽然为欧美等发达国家新生儿感染常见的致病菌,但在我国及发展中国家少见。

2. 非特异性免疫功能　①屏障功能差,皮肤角质层薄、黏膜柔嫩易损伤;脐残端未完全闭合,离血管近,细菌易进入血液;呼吸道纤毛运动差,胃液酸度低、胆酸少,杀菌力弱,肠黏膜通透性高,同时分泌型IgA缺乏,易发生呼吸道和消化道感染,有利于细菌侵入血液循环;血脑屏障功能不全,易患细菌性脑膜炎。②淋巴结发育不全,缺乏吞噬细菌的过滤作用,不能将感染局限于局部淋巴结。③经典及替代补体途径的部分成分(C3、C5、调理素等)含量低,机体对某些细菌抗原的调理作用差。④中性粒细胞产生及储备均少,趋化性及黏附性低下,备解素、纤维结合蛋白、溶菌酶含量低,吞噬和杀菌能力不足,早产儿尤甚。⑤单核细胞产生粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素8(IL-8)等细胞因子的能力低下。

3. 特异性免疫功能　①新生儿体内IgG主要来自母体,且与胎龄相关,胎龄越小,IgG含量越低,因此早产儿更易感染;②IgM和IgA分子量较大,不能通过胎盘,新生儿体内含量很低,因此对革兰阴性杆菌易感;③由于未曾接触特异性抗原,T细胞为初始T细胞,产生细胞因子的能力低下,不能有效辅助B细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和其他细胞参与免疫反应。

【临床表现】

1. 根据发病时间分早发型和晚发型

(1)早发型:①生后7天内起病;②感染发生在出生前或出生时,与围生因素有关,常由母亲垂直传播引起,病原菌以大肠埃希菌等革兰阴性杆菌为主;③常伴有肺炎,并呈暴发性起病、多器官受累,死亡率高达5%~20%。尽管对于有早产史母亲在分娩过程中采取了预防性应用抗生

笔记

素的措施，新生儿死亡率明显下降，但早发型败血症仍然是导致新生儿发病和死亡的主要原因之一。

（2）晚发型：①出生7天后起病；②感染发生在出生时或出生后，由水平传播引起，如环境因素或医源性感染等，病原菌以葡萄球菌、机会致病菌为主；③常有脐炎、肺炎或脑膜炎等局灶性感染，死亡率较早发型低。

2. 早期症状、体征常不典型，无特异性，尤其是早产儿。一般表现为反应差、嗜睡、发热或体温不升、少吃、少哭、少动、体重不增或增长缓慢等症状。出现以下表现时应高度怀疑败血症：①黄疸：有时是败血症的唯一表现，表现为生理性黄疸迅速加重，或退而复现，严重时可发展为胆红素脑病；②肝脾肿大：出现较晚，一般为轻至中度肿大；③出血倾向：皮肤黏膜瘀点、瘀斑、针眼处渗血不止，消化道出血、肺出血、严重时发生DIC等；④休克：面色苍灰，皮肤呈大理石样花纹，血压下降，尿少或无尿，硬肿症出现常提示预后不良；⑤其他：呕吐、腹胀、中毒性肠麻痹、呼吸窘迫或暂停、青紫；⑥可合并肺炎、脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、化脓性关节炎和骨髓炎等。

【辅助检查】

1. 细菌学检查

（1）血培养应在使用抗生素之前进行，抽血时必须严格消毒。疑为肠源性感染者应同时进行厌氧菌培养；有较长时间用青霉素类和头孢类抗生素者应进行L型细菌培养，以提高阳性率。

（2）脑脊液、尿培养：脑脊液除培养外，还应涂片找细菌；尿培养最好从耻骨上膀胱穿刺取尿液，以免污染，尿培养阳性有助于诊断。

（3）其他：可酌情行胃液和外耳道分泌物（应在生后1小时内）、咽拭子、皮肤拭子、脐残端、肺泡灌洗液（气管插管患儿）等细菌培养，阳性仅证实有细菌定植，但不能确立败血症的诊断。

（4）病原菌抗原及DNA检测：采用对流免疫电泳（CIE）、酶联免疫吸附试验（ELISA）、乳胶颗粒凝集（LA）等方法，用已知抗体测血、脑脊液和尿中未知致病菌抗原；采用16SrRNA基因的PCR分型、DNA探针等分子生物学技术协助诊断。

2. 非特异性检查

（1）周围血象：白细胞（WBC）总数 $<5\times10^9/L$，或增多（≤3天者 $WBC>25\times10^9/L$；>3天者 $WBC>20\times10^9/L$）。由于新生儿出生后早期白细胞总数正常范围波动很大，应根据采血的日龄进行具体分析。

（2）细胞分类：杆状核细胞/中性粒细胞数（immature/total neutrophils，I/T）≥0.16。

（3）血小板计数 $<100\times10^9/L$。

（4）C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）：是急相蛋白中较为普遍开展且比较灵敏的参数，在急性感染6~8小时后即上升，8~60小时达高峰，感染控制后可迅速下降；≥8μg/ml（末梢血方法）为异常。

（5）血清降钙素原（PCT）：细菌感染后PCT出现较CRP早，有效抗生素治疗后PCT水平迅速降低，因此具有更高的特异性和敏感性。一般PCT>2.0μg/L为临界值。

（6）白细胞介素6（IL-6）：IL-6敏感性为90%，阴性预测值>95%。炎症发生后反应较CRP早，炎症控制后24小时内恢复至正常。有条件的单位可测定。

【诊断】

1. 确诊败血症　具有临床表现并符合下列任意一条：

（1）血培养或无菌体腔内培养出致病菌。

（2）如果血培养培养出机会致病菌，则必须于另次（份）血，或无菌体腔内，或导管头培养出同种细菌。

2. 临床诊断败血症　具有临床表现且具备以下任意一条：

（1）非特异性检查≥2条。

笔记

（2）血标本病原菌抗原或 DNA 检测阳性。

【治疗】

1. 抗生素治疗用药原则 ①早用药：对于临床上怀疑败血症的新生儿，不必等待血培养结果即应使用抗生素。②静脉、联合给药：病原菌未明确前，可结合当地菌种流行病学特点和耐药菌株情况选择针对革兰阳性菌和革兰阴性菌的两种抗生素联合使用；病原菌明确后可根据药物敏感试验结果选择用药（表 7-6）；药物敏感试验不敏感但临床有效者可暂不换药。③疗程足：血培养阴性，但经抗生素治疗后病情好转时应继续治疗 5~7 天；血培养阳性，疗程至少需 10~14 天；有并发症者应治疗 3 周以上。④注意药物的毒副作用：1 周以内的新生儿，尤其是早产儿，肝肾功能不成熟，给药次数宜相应减少（表 7-6）。氨基糖苷类抗生素因可能产生耳毒性，目前我国已禁止在新生儿期使用。

表 7-6 新生儿抗菌药物选择和使用方法

抗菌药物	每次剂量（mg/kg）	每日次数		主要病原菌
		<7 天	>7 天	
青霉素	5 万 ~10 万 U	2	3	肺炎球菌、链球菌、对青霉素敏感的葡萄球菌、革兰阴性球菌
氨苄西林	50	2	3	流感嗜血杆菌、革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌
苯唑西林	25~50	2	3~4	耐青霉素葡萄球菌
羧苄西林	100	2	3~4	铜绿假单胞菌、变形杆菌、多数大肠埃希菌、沙门菌
哌拉西林	50	2	3	铜绿假单胞菌、变形杆菌、大肠埃希菌、肺炎球菌
头孢拉定	50~100	2	3	金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠埃希菌
头孢呋辛酯	50	2	3	革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌
头孢噻肟	50	2	3	革兰阴性菌、革兰阳性菌、需氧菌、厌氧菌
头孢曲松	50~100	1	1	革兰阴性菌、耐青霉素葡萄球菌
头孢他啶	50	2	3	铜绿假单胞菌、脑膜炎双球菌、革兰阴性杆菌、革兰阳性厌氧球菌
红霉素	10~15	2	3	革兰阳性菌、衣原体、支原体、螺旋体、立克次体
万古霉素	10~15	2	3	金黄色葡萄球菌、链球菌
美罗培南	20	2	2	对绝大多数革兰阴性、革兰阳性需氧和厌氧菌有强大的杀菌作用
甲硝唑	7.5	2	2	厌氧菌

2. 处理严重并发症 ①休克时输新鲜血浆，每次 10ml/kg，或白蛋白（1g/kg）；多巴胺或多巴酚丁胺（见本章第四节）；②清除感染灶；③纠正酸中毒和低氧血症；④减轻脑水肿。

3. 支持疗法 注意保温，供给足够热量和液体，维持血糖和血电解质在正常水平。

4. 免疫疗法 ①静脉注射免疫球蛋白（IVIG）：每日 200~600mg/kg，每日 1 次，连用 3~5 日，可提高 IgG 水平。②重症患儿可行交换输血，换血量 100~150ml/kg。③中性粒细胞明显减少者可输粒细胞，每次 1×10^9/kg 粒细胞。④血小板减低者输注血小板 0.1~0.2U/kg。

5. 清除局部感染灶。

二、新生儿感染性肺炎

感染性肺炎（infectious pneumonia）是新生儿的常见疾病，也是新生儿感染的最常见形式和死亡的重要病因。据统计，围生期感染性肺炎死亡率约为 5%~20%。可发生在宫内、分娩过程中或生后，由细菌、病毒、原虫及真菌等不同的病原体引起。

笔记

【病因】

1. **宫内感染性肺炎(又称先天性肺炎)** 主要的病原体为病毒,如风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。常由母亲妊娠期间原发感染或潜伏感染复燃、病原体经血行通过胎盘屏障感染胎儿。孕母细菌(大肠埃希菌、克雷伯菌)、原虫(弓形虫)或支原体等感染也可经胎盘感染胎儿。

2. **分娩过程中感染性肺炎** 羊膜早破、产程延长、分娩时消毒不严、孕母有绒毛膜炎、泌尿生殖器感染,胎儿分娩时吸入污染的羊水或母亲宫颈分泌物,均可致胎儿感染。常见病原体为大肠埃希菌、肺炎球菌、克雷伯菌等,也可能是病毒、支原体。早产、滞产、产道检查过多更易诱发感染。

3. **出生后感染性肺炎** ①呼吸道途径:与呼吸道感染患者接触;②血行感染:常为败血症的一部分;③医源性途径:由于医用器械,如暖箱、吸痰器、雾化器、供氧面罩、气管插管等消毒不严,或通过医务人员手传播等引起感染性肺炎;机械通气过程中也可引起呼吸机相关性肺炎。病原体以金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌多见。近年来机会致病菌,如克雷伯菌、铜绿假单胞菌、CONS、枸橼酸杆菌等感染增多。病毒则以呼吸道合胞病毒、腺病毒多见;沙眼衣原体、解脲脲支原体等亦应引起重视。广谱抗生素使用过久易发生念珠菌肺炎。

【临床表现】

1. 宫内感染性肺炎临床表现差异很大。多在生后24小时内发病,出生时常有窒息史,复苏后可出现气促、呻吟、发绀、呼吸困难,体温不稳定,反应差。肺部听诊呼吸音可为粗糙、减低或闻及湿啰音。严重者可出现呼吸衰竭、心力衰竭、DIC、休克或持续肺动脉高压。血行感染者常缺乏肺部体征而表现为黄疸、肝脾肿大和脑膜炎等多系统受累。病毒感染者出生时可无明显症状,而在2~3天,甚至1周左右逐渐出现呼吸困难,并进行性加重,甚至进展为慢性肺疾病。周围血象白细胞大多正常,也可减少或增加。脐血IgM>200~300mg/L或特异性IgM增高对产前感染有诊断意义。病毒性肺炎胸部X线摄片第1天常无改变,24小时后显示为间质性肺炎改变,细菌性肺炎则为支气管肺炎表现。

2. 分娩过程中感染性肺炎发病时间因不同病原体而异,一般在出生数日至数周后发病。细菌性感染在生后3~5小时发病,Ⅱ型疱疹病毒感染多在生后5~10天出现症状,而衣原体感染潜伏期则长达3~12周。生后立即进行胃液涂片找白细胞和病原体,或取血标本、气管分泌物等进行涂片、培养和对流免疫电泳等检测有助于病原学诊断。

3. 出生后感染性肺炎表现为发热或体温不升,反应差等全身症状。呼吸系统表现为气促、鼻翼扇动、发绀、吐沫、三凹征等。肺部体征早期常不明显,病程中可出现双肺细湿啰音。呼吸道合胞病毒肺炎可表现为喘息,肺部听诊可闻及哮鸣音。沙眼衣原体肺炎出生后常有眼结膜炎病史。金黄色葡萄球菌肺炎易合并脓气胸。可酌情行鼻咽部分泌物细菌培养、病毒分离和荧光抗体检测,血清特异性抗体检查有助于病原学诊断。不同病原体感染所致肺炎胸部X线改变有所不同。细菌性肺炎常表现为两肺弥漫性模糊影,密度不均;金黄色葡萄球菌合并脓胸、气胸或肺大疱时可见相应的X线改变;病毒性肺炎以间质病变、两肺膨胀过度、肺气肿为主。

【治疗】

1. **呼吸道管理** 雾化吸入,体位引流,定期翻身、拍背,及时吸净口鼻分泌物,保持呼吸道通畅。

2. **供氧** 有低氧血症或高碳酸血症时可根据病情和血气分析结果选用鼻导管、面罩、鼻塞CPAP给氧,或机械通气治疗,使血气维持在正常范围。

3. **抗病原体治疗** 细菌性肺炎可参照败血症章节选用抗生素。衣原体肺炎首选红霉素;单纯疱疹病毒性肺炎可用阿昔洛韦;巨细胞病毒性肺炎可用更昔洛韦。

4. **支持疗法** 纠正循环障碍和水、电解质及酸碱平衡紊乱,每日输液总量60~100ml/kg,输液速率应慢,以免发生心力衰竭及肺水肿;保证充足的能量和营养供给,酌情静脉输注血浆、白蛋白和免疫球蛋白,以提高机体的免疫功能。

笔记

三、新生儿破伤风

新生儿破伤风(neonatal tetanus)是指破伤风梭状杆菌侵入脐部,并产生痉挛毒素而引起以牙关紧闭和全身肌肉强直性痉挛为特征的急性感染性疾病。随着我国城乡新法接生技术的应用和推广,本病发病率已明显降低。

【病因和发病机制】

破伤风梭状杆菌为革兰阳性厌氧菌,其芽胞抵抗力极强,普通消毒剂无效。破伤风杆菌广泛存在于土壤、尘埃和粪便中,当用该菌污染的器械断脐或包扎时,破伤风杆菌即进入脐部,并且包扎引起的缺氧环境更有利于破伤风杆菌的繁殖。其产生的痉挛毒素沿神经干、淋巴液等传至脊髓和脑干,与中枢神经组织中神经节苷脂结合,使后者不能释放抑制性神经介质(甘氨酸、氨基丁酸),引起全身肌肉强烈持续收缩。此毒素也可兴奋交感神经,引起心动过速、血压升高、多汗等。

【临床表现】

潜伏期3~14天,多为4~7天,此期越短,病情越重,死亡率也越高。早期症状为哭闹、口张不大、吃奶困难。如用压舌板压舌时,用力越大,张口越困难,称"压舌板试验"阳性,有助于早期诊断。随后发展为牙关紧闭、面肌紧张、口角上牵、呈"苦笑"面容,伴有阵发性双拳紧握,上肢过度屈曲,下肢伸直,呈角弓反张状。呼吸肌和喉肌痉挛可引起青紫、窒息。痉挛发作时患儿神志清楚为本病的特点,任何轻微刺激即可诱发痉挛发作。经合理治疗1~4周后痉挛逐渐减轻,发作间隔时间延长,能吮乳,完全恢复约需2~3个月。病程中常并发肺炎和败血症。

【治疗】

1. 护理　将患儿置于安静、避光的环境,尽量减少刺激以减少痉挛发作。痉挛期应暂禁食,禁食期间可通过静脉供给营养,症状减轻后试用胃管喂养。脐部用3%过氧化氢清洗,涂抹碘酒、酒精。

2. 抗毒素只能中和游离破伤风毒素,对已与神经节苷脂结合的毒素无效,因此越早用越好。破伤风抗毒素(TAT)1万~2万U肌内注射或静脉滴注,3000U脐周注射,用前须做皮肤过敏试验;或破伤风免疫球蛋白(TIG)500U肌内注射,TIG血浓度高,半衰期长达30天,且不会发生过敏反应,但该药不易获得。

3. 止痉药　控制痉挛是治疗成功的关键。

(1)地西泮:首选,每次0.3~0.5mg/kg,缓慢静脉注射,5分钟内即可达有效浓度,但半衰期短,不适合维持治疗,每4~8小时1次。

(2)苯巴比妥:首次负荷量为15~20mg/kg,缓慢静脉注射;维持量为每日5mg/kg,每4~8小时1次,静脉注射。可与地西泮交替使用。

(3)10%水合氯醛:每次0.5ml/kg,胃管注入或灌肠,常作为发作时临时用药。

4. 抗生素　青霉素每日10万~20万U/kg,每日2次;或甲硝唑,首剂15mg/kg,以后7.5mg/kg,每12小时1次,静脉滴注,7~10天,可杀灭破伤风杆菌。

【预防】

严格执行新法接生完全可预防本病。一旦接生时未严格消毒,须在24小时内将患儿脐带远端剪去一段,并重新结扎、消毒脐带,同时肌内注射TAT 1500~3000U,或注射TIG 75~250U。

四、新生儿巨细胞病毒感染

巨细胞病毒感染(cytomegalovirus infection)由人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus,HCMV)引起。CMV是人类先天性病毒感染中最常见的病原体,属于疱疹病毒,为双链DNA病毒,因病毒在受染细胞内复制时产生典型的巨细胞包涵体而得名。CMV根据抗原差异有不同毒

笔记

株，但各株间 DNA 至少有 80%~90% 的同源性。CMV 普遍存在于自然界，一旦侵入人体，将长期或终身存在于机体内，当机体免疫力正常时呈潜伏感染状态。感染的发生与地区、环境、居住条件、经济状况、性别、年龄等有关。据统计，发达国家先天性 CMV 感染占活产婴儿的 0.5%~2%，是导致先天性耳聋和神经发育障碍的最常见的感染性疾病。我国是 CMV 感染的高发地区，孕妇 CMV-IgG 抗体阳性率高达 95% 左右。母孕期初次感染（原发感染）或母孕期免疫力下降潜伏感染重新激活（复燃）和不同抗原的 CMV 感染时（又称再发感染），病毒通过胎盘感染胎儿称先天性感染。新生儿出生时经产道吸入含 CMV 的分泌物为出生时感染。出生后不久接触母亲含有 CMV 的唾液、尿液、摄入带病毒的母乳、输血引起的感染称出生后感染。由于母乳中 CMV 排毒约为 58%~69%，因此，摄入带病毒的母乳是生后感染的重要途径。

【临床表现】

1. 先天性感染（宫内感染） ①母为原发感染时，30%~50% 的胎儿被感染，可引起流产、死胎、死产、早产、宫内发育迟缓、小于胎龄，其中 10%~15% 的新生儿出生时出现多器官、多系统受损的症状和体征，20%~30% 于新生儿期死亡，主要死于 DIC、肝衰竭或继发严重细菌感染；10% 以上死于生后第 1 年；60%~90% 留有后遗症，其中神经系统后遗症高达 50%~90%。85%~90% 出生时无症状的亚临床感染者中，10%~15% 以后出现后遗症。②母为再发感染时，仅 0.5%~3% 的胎儿被感染，其中 85%~90% 的新生儿出生时无临床症状，但亚临床感染病例中，10%~15% 有后遗症，且多限于听力受损。如听力障碍早期进行干预，则智力发育不受影响。③常见的临床症状有黄疸、肝脾肿大、肝功能损害、呼吸窘迫、间质性肺炎、心肌炎、皮肤瘀斑、血小板减少、贫血、脑膜脑炎、小头畸形、脑室周围钙化、脑室扩大，胚胎生发层基质囊肿、视网膜脉络膜炎、脐疝等。④常见的后遗症有感觉性神经性耳聋，智力、运动发育障碍，甚至脑性瘫痪、癫痫、视力障碍、牙釉质钙化不全、慢性肺疾病等。其中感觉性神经性耳聋是最常见的后遗症（出生时无症状者发生率为 10%~15%，症状性高达 60%），多在 1 岁左右出现，常为双侧性，并呈进行性加重。⑤新生儿出生后 2~3 周内病毒学检查阳性。

2. 出生时或出生后感染潜伏期为 4~12 周，多数表现为亚临床感染。新生儿期主要表现为肝炎和间质性肺炎，足月儿常呈自限性经过，预后一般良好。早产儿还可表现为单核细胞增多症、血液系统损害、心肌炎等，死亡率高达 20%。输血传播可引起致命性后果。

【实验室检查】

1. **病毒分离** 此法最可靠、特异性最强，尿标本中病毒量高，且排病毒持续时间可长达数月至数年，但排病毒为间歇性，多次尿培养分离可提高阳性率；此外，脑脊液、唾液等也可行病毒分离。

2. **CMV 标志物检测** 在各种组织或脱落细胞中可检测出典型的包涵体、病毒抗原、颗粒或基因等 CMV 标志物，其中特异性高、敏感的方法是采用 DNA 杂交试验检测患儿样本中的 CMV；或采用 PCR 技术体外扩增特异性 CMV 基因片段检出微量病毒。取新鲜晨尿或脑脊液沉渣涂片，在光镜下找典型病变细胞或核内包涵体。此法特异性高，但阳性率低，有时需多次采样才能获得阳性结果。

3. **检测血清中 CMV-IgG、IgM、IgA 抗体** IgM、IgA 抗体不能通过胎盘，因此，脐血或新生儿生后 2 周内血清中检出 IgM、IgA 抗体是先天性感染的标志。但其水平低，故阳性率也低。IgG 可通过胎盘，从母体获得的 IgG 在生后逐渐下降，6~8 周降至最低点，若血清 IgG 滴度升高持续 6 个月以上，提示宫内感染。

【治疗】

1. **更昔洛韦（丙氧鸟苷，ganciclovir）** 是治疗症状性先天性 CMV 感染的首选药物。报道的剂量为每日 12mg/kg，分 2 次给药，静脉滴注，疗程 6 周。但鉴于 CMV 感染的普遍性及病毒致病的复杂性，且该药仅能抑制病毒的复制，不能杀灭病毒，长期应用可引起耐药性及远期毒、副

笔记

反应，主要有粒细胞和血小板减少、肝、肾功能损害、胃肠道及神经系统并发症等。因此，应严格掌握更昔洛韦的应用指征：①有中枢神经系统累及的先天性 CMV 感染；②有明显活动期症状的 CMV 感染，如肺炎、肝炎、脑炎或视网膜脉络膜炎等。无症状性 CMV 感染，或轻症，尤其是生后感染，可暂不应用该药。

2. 治疗并发症　有听力障碍者应早期干预，必要时可应用人工耳蜗。

五、先天性弓形虫感染

弓形虫病（toxoplasmosis）是由刚地弓形虫（toxoplasma gondii）引起的人畜共患病。该病原广泛存在于自然界。几乎所有哺乳动物和人及某些鸟类都是中间宿主，猫科动物是其唯一的终宿主。世界各地感染以欧美国家为著，其中法国人群阳性率高达 80% 左右，我国在 8% 以下。成人弓形虫感染大多为亚临床感染。经胎盘传播引起胎儿先天性弓形虫感染者，其孕母几乎均为原发性感染，母亲慢性感染引起的先天性感染罕见。弓形虫病经胎盘传播率约为 40%，且传播率随胎龄增大而增加，但胎儿感染严重程度随胎龄增大而减轻。据统计，我国各地孕妇感染率为 2%~10%，北京地区弓形虫感染的孕妇，其婴儿感染率为 12.6%。弓形虫病是引起小儿中枢神经系统先天性畸形及精神发育障碍的重要病因之一。

【临床表现】

中枢神经系统受损和眼症状最为突出。脉络膜视网膜炎、脑积水、脑钙化灶是先天性弓形虫病常见的三联症。先天性弓形虫感染中 2/3 的患儿出生时无明显症状，但其中 1/3 已有亚临床改变。未治疗者于生后数周或数月，甚至数年逐渐出现症状。症状有轻、中、重之分，与宫内感染时母孕期有关。母妊娠早期感染症状较重者，可引起流产、早产或死胎；妊娠中晚期感染，新生儿可为亚临床感染，或出生后逐渐出现临床症状。

主要表现为：①全身症状：早产、宫内生长迟缓、黄疸、肝脾肿大、皮肤紫癜、皮疹、发热或体温不稳、肺炎、心肌炎、肾炎、淋巴结肿大等。②中枢神经系统：可出现脑膜脑炎的症状和体征，如前囟隆起、抽搐、角弓反张、昏迷等。脑脊液常有异常，表现为淋巴细胞增多、蛋白质增高、糖减少。头颅 CT 示阻塞性脑积水、脑皮质钙化等。脑积水有时是先天性弓形虫感染的唯一表现，可发生在出生时，或出生后逐渐发生。③眼部病变：脉络膜视网膜炎最常见，一侧或双侧眼球受累，还可见小眼球、无眼球等，是引起儿童视力受损的最常见病因之一。仅有 10% 的病例出生时上述症状明显，其中 10% 左右的患儿死亡，幸存者大部分遗留中枢神经系统后遗症，如智力发育迟缓、惊厥、脑性瘫痪、视力障碍等。出生时有症状者中 30%~70% 可发现脑钙化，如不治疗，病灶可增大增多；若经治疗，其中 75% 的钙化灶可在 1 岁时减小或消失。

【诊断】

应结合孕母感染史、临床表现，但确诊必须依靠病原学或血清学检查。①病原检查：取血、体液或淋巴结，直接涂片或接种、组织细胞培养找病原体。但该方法操作复杂，阳性率低。②抗体检测：ELISA 检测血清弓形虫 IgG、IgM，该方法敏感性高，特异性强；聚合酶链反应（PCR）检测血或胎儿羊水弓形虫 DNA，后者阳性提示胎儿宫内感染。

【治疗】

①磺胺嘧啶（sulfadiazine）每日 100mg/kg，分 4 次口服，疗程 4~6 周。②乙胺嘧啶（pyrimethamine）每日 1mg/kg，每 12 小时 1 次，2~4 日后减半；疗程 4~6 周，用 3~4 疗程，每疗程间隔 1 个月。多数专家推荐两药联合应用至 1 岁。但可引起骨髓抑制和叶酸缺乏，因此用药期间应定期观察血象并服用叶酸 5mg，每日 3 次。③螺旋霉素（spiramycin）：在胎盘组织中浓度高，且不影响胎儿，适用于弓形虫感染的孕妇及先天性弓形虫病患者。成人每日 2~4g，儿童每日 100mg/kg，分 2~4 次服用。④皮质激素：适用于脉络膜视网膜炎及脑脊液蛋白水平 ≥10g/L 者，可选用泼尼松 0.5mg/kg，每日 2 次。孕妇应进行血清学检查，妊娠初期感染弓形虫者应终止妊娠，中后期感染者应予治疗

笔记

【预后】

母亲孕早、中期获得弓形虫感染导致胎儿出生时或围生期死亡率分别为35%或7%。出生时有先天性弓形虫感染的婴儿，死亡率高达12%。先天性感染者高度易感眼部病变、神经发育障碍和听力障碍，其中智力发育障碍发生率为87%，惊厥为82%，痉挛和脑性瘫痪为71%，耳聋为15%。长期随访资料显示，亚临床型感染的新生儿至成年期，眼部或神经系统病变高达80%~90%。母孕20周前感染者应终止妊娠。

六、新生儿衣原体感染

新生儿衣原体感染（chlamydial infection）是由沙眼衣原体（chlamydia trachomatis，CT）引起。衣原体是必须在活细胞内生活、增殖的一类独立微生物群，包括4个种族，其中与新生儿感染有关的主要是CT。本病主要通过性传播，是发达国家最常见的性传播疾病。新生儿CT感染主要是在分娩时通过产道获得，剖宫产出生的婴儿受感染的可能性很小，多由胎膜早破病原体上行而致。

【临床表现】

新生儿衣原体感染以结膜炎、肺炎最常见，其他包括中耳炎、鼻咽炎及女婴阴道炎。①衣原体结膜炎：是新生儿期结膜炎中最常见的病原菌，暴露于病原体者有1/3发病，潜伏期通常为5~14天，很少超过19天。胎膜早破患儿可更早出现结膜炎。分泌物初为浆液性，很快变成脓性，眼睑水肿明显，结膜充血、略增厚。由于新生儿缺乏淋巴样组织，故无沙眼典型的滤泡增生，但可有假膜形成。病变以下穹隆和下睑结膜明显。CT一般不侵犯角膜，如不治疗，充血逐渐减轻，分泌物逐渐减少，持续数周而愈。角膜也可见微血管翳，但失明罕见。②衣原体肺炎：系结膜炎或定植于鼻咽部CT下行感染所致。多在生后2~4周发病，早期表现为上呼吸道感染症状，不发热或有低热。严重者可见阵发断续性咳嗽、气促，或呼吸暂停，肺部可闻及捻发音。如不治疗，病程常迁延数周至数月。胸部X线表现较临床症状为重，主要表现为两肺充气过度、伴双侧广泛间质和肺泡浸润，支气管周围炎，以及散在分布的、局灶性肺不张。X线改变一般持续数周至数月消散。白细胞计数通常正常，嗜酸性粒细胞可增高。

【诊断】

根据典型的结膜炎和肺炎症状，结合胸片，并行下列实验室检测，可明确诊断。①眼下穹隆、下睑结膜刮片行姬姆萨或碘染色找胞浆内包涵体；②从刮片标本接种组织细胞培养中分离CT；取肺炎患儿气管深部分泌物，或鼻咽部抽吸物培养可提高阳性率；③直接荧光抗体（DFA）法、酶免疫测定（EIA）检测CT抗原，敏感性、特异性均高，可用于CT结膜炎快速诊断。④免疫荧光法检测特异性IgM抗体效价≥1：16；特异性IgG抗体可通过胎盘，故第2次复查抗体滴度升高4倍以上才有诊断价值。

【治疗】

CT结膜炎和肺炎治疗均首选红霉素，每日20~50mg/kg，分3~4次口服，疗程14天。阿奇霉素（azithromycin）具有吸收好、易进入细胞内、不良反应少等优点，剂量为每日10mg/kg，每日1次服用，连服3日。衣原体结膜炎局部用0.1%利福平眼药水或10%磺胺醋酰钠眼药水滴眼，每日4次，也可用0.5%红霉素眼膏，共2周，但均不能肃清鼻咽部CT，故仍可能发生CT结膜炎或肺炎。

七、先天性梅毒

先天性梅毒（congenital syphilis）是指梅毒螺旋体由母体经胎盘进入胎儿血液循环所致的感染。近年来，我国先天性梅毒发病率已有明显上升趋势。

梅毒螺旋体经胎盘传播多发生在妊娠4个月后。孕早期由于绒毛膜朗格汉斯巨细胞层阻断，

笔记

螺旋体不能进入胎儿。妊娠4个月后，朗格汉斯巨细胞层退化萎缩，螺旋体得以通过胎盘和脐静脉进入胎儿循环。胎儿感染与母亲梅毒的病程及妊娠期是否治疗有关。孕母早期感染且未经治疗时，无论是原发或继发感染，其胎儿几乎均会受累，其中50%的胎儿发生流产、早产、死胎或在新生儿期死亡。存活者在出生后不同的年龄出现临床症状，其中2岁以内发病者为早期梅毒，主要是感染和炎症的直接结果；2岁后为晚期梅毒，主要为早期感染遗留的畸形或慢性损害。

【临床表现】

大多数患儿出生时无症状，而于2~3周后逐渐出现症状。早期先天性梅毒的常见症状有：①多为早产儿、低出生体重儿或小于胎龄儿；发育、营养状况均落后于同胎龄儿。②皮肤黏膜损害：发生率为15%~60%，鼻炎为早期特征，于生后1周出现，可持续3个月之久，表现为鼻塞，分泌物早期清，继之呈脓性、血性，含大量病原体，极具传染性，当鼻黏膜溃疡累及鼻软骨时形成"鞍鼻"，累及喉部引起声嘶。皮疹常于生后2~3周出现，初为粉红、红色多形性斑丘疹，以后变为棕褐色，并有细小脱屑，掌、跖部还可见梅毒性天疱疮。其分布比形态更具特征性，最常见于口周、鼻翼和肛周，皮损数月后呈放射状皲裂。③骨损害：约占80%~90%，但多数无临床体征，少数可因剧痛而致"假瘫"。主要为长骨多发性、对称性损害，X线表现为骨、软骨骨膜炎改变。④全身淋巴结肿大：见于50%的患儿，无触痛，滑车上淋巴结肿大有诊断价值。⑤肝脾肿大：几乎所有患儿均有肝肿大，其中1/3伴有梅毒性肝炎，出现黄疸、肝功能受损，可持续数月至半年之久。⑥血液系统：表现为贫血、白细胞减少或增多、血小板减少及Coombs试验阴性的溶血性贫血。⑦中枢神经系统症状在新生儿期罕见，多在生后3~6个月时出现脑膜炎症状，脑脊液中淋巴细胞数增高，蛋白呈中度增高，糖正常。⑧其他：肺炎、肾炎、脉络膜视网膜炎、心肌炎等。晚期先天性梅毒症状出现在2岁后，主要包括楔状齿、马鞍鼻、间质性角膜炎、神经性耳聋、智力发育迟缓等。

【诊断】

诊断主要根据母亲病史、临床表现及实验室检查。确诊可根据：①取胎盘、羊水、皮损等易感部位标本，在暗视野显微镜下找梅毒螺旋体，但阳性率低；②性病研究实验室试验（venereal disease research laboratories，VDRL）：简便、快速，敏感性极高，但有假阳性，可作为筛查试验；③快速血浆反应素（rapid plasma regain，RPR）试验：广泛用于梅毒的筛查、诊断及判断疗效，该法简便、快速，敏感性极高，梅毒感染4周内即可出现阳性反应，但也可出现假阴性，需做特异性试验进一步证实；④荧光螺旋体抗体吸附（fluorescent treponema antibody-absorption，FTA-ABS）试验：特异性强、敏感性高，常用于确诊；⑤梅毒螺旋体颗粒凝集试验（treponema pallidum particle agglutination test，TPPA）：特异性强，可用于确诊，但不会转阴，不能作为评估疗效的指标。

【预防和治疗】

首选青霉素，每次5万U/kg，每12小时1次，静脉滴注，7天后改为每8小时1次，共10~14天。或用普鲁卡因青霉素，每日5万U/kg，肌内注射，共10~14天。青霉素过敏者可用红霉素，每日15mg/kg，连用12~15日，口服或注射。疗程结束后应在2个月、4个月、6个月、9个月、12个月时追踪监测VDRL试验，直至其滴度持续下降或阴性。及时、正规治疗孕妇梅毒是减少先天性梅毒发生率的最有效的措施。

（常立文）

第十二节　新生儿寒冷损伤综合征

新生儿寒冷损伤综合征（neonatal cold injury syndrome），简称新生儿冷伤，因多有皮肤硬肿，亦称新生儿硬肿症（sclerema neonatorum），是由于寒冷和（或）多种疾病所致。近20年来，随着居住条件的改善、新生儿转运技术的开展和新生儿保暖技术的普及，该病的发病率已有显著下降。

笔记

【病因和病理生理】

1. 寒冷和保温不足 新生儿，尤其是早产儿，发生低体温和皮肤硬肿的原因是：①体温调节中枢不成熟：环境温度低时，其增加产热和减少散热的调节功能差，使体温降低。②体表面积相对较大，皮下脂肪少，皮肤薄，血管丰富，易于失热。寒冷时散热增加，导致低体温。③躯体小，总液体含量少，体内储存热量少，对失热的耐受能力差，寒冷时即使有少量热量丢失，体温便可降低。④新生儿由于缺乏寒战反应，寒冷时主要靠棕色脂肪（brown fat）代谢产热，但其代偿能力有限；早产儿由于其储存少（胎龄越小，储存越少），代偿产热能力更差；因此，寒冷时易出现低体温。棕色脂肪分布在颈、肩胛间、腋下、中心动脉、肾和肾上腺周围。⑤皮下脂肪（白色脂肪）中，饱和脂肪酸含量高（为成人的 3 倍），由于其熔点高，低体温时易于凝固，出现皮肤硬肿。

2. 某些疾病 严重感染、缺氧、心力衰竭和休克等使能源物质消耗增加、热量摄入不足，加之缺氧又使能源物质的氧化产能发生障碍，故产热能力不足，即使在正常散热的条件下，也可出现低体温和皮肤硬肿。严重的颅脑疾病也可抑制尚未成熟的体温调节中枢，其调节功能进一步降低，使散热大于产热，出现低体温，甚至皮肤硬肿。

3. 多器官损害 低体温及皮肤硬肿可使局部血液循环淤滞，引起缺氧和代谢性酸中毒，导致皮肤毛细血管壁通透性增加，出现水肿。如低体温持续存在和（或）硬肿面积扩大，缺氧和代谢性酸中毒进一步加重，可引起多器官功能损害。

【临床表现】

主要发生在寒冷季节或重症感染时。多于生后 1 周内发病，早产儿多见。低体温和皮肤硬肿是本病的主要表现。

1. 一般表现 反应低下，吮乳差或拒乳、哭声低弱或不哭，活动减少，也可出现呼吸暂停等。

2. 低体温（hypothermia） 新生儿低体温指体温 <35℃。轻症为 30~35℃；重症 <30℃，可出现四肢甚或全身冰冷。低体温时常伴有心率减慢。

3. 皮肤硬肿 即皮肤紧贴皮下组织，不能移动，按之似橡皮样感，呈暗红色或青紫色。伴水肿者有指压凹陷。硬肿常呈对称性，其发生顺序依次为：下肢→臀部→面颊→上肢→全身。硬肿面积可按头颈部 20%、双上肢 18%、前胸及腹部 14%、背部及腰骶部 14%、臀部 8% 及双下肢 26% 计算。严重硬肿可妨碍关节活动，胸部受累可致呼吸困难。

4. 多器官功能损害 重症可出现休克、DIC 和急性肾衰竭等。肺出血是较常见的并发症。

【辅助检查】

根据病情需要，检测血常规、动脉血气和血电解质、血糖、尿素氮、肌酐、DIC 筛查试验。必要时可行 ECG 及 X 线胸片等。

【诊断】

在寒冷季节，环境温度低和保温不足，或患有可诱发本病的疾病；有体温降低、皮肤硬肿，即可诊断。临床依据体温及皮肤硬肿范围分为：轻度：体温≥35℃、皮肤硬肿范围 <20%；中度：体温 <35℃、皮肤硬肿范围 20%~50%；重度：体温 <30℃、皮肤硬肿范围 >50%，常伴有器官功能障碍。

【鉴别诊断】

应与新生儿水肿和新生儿皮下坏疽相鉴别。

1. 新生儿水肿 ①局限性水肿：常发生于女婴会阴部，数日内可自愈。②早产儿水肿：下肢常见凹陷性水肿，有时延及手背、眼睑或头皮，大多数可自行消退。③新生儿 Rh 溶血病或先天性肾病：水肿较严重，并有其各自的临床特点。

2. 新生儿皮下坏疽 常由金黄色葡萄球菌感染所致。多见于寒冷季节。有难产或产钳分娩史。常发生于身体受压部位（枕、背、臀部等）或受损（如产钳）部位。表现为局部皮肤变硬、略肿、发红、边界不清楚并迅速蔓延，病变中央初期较硬以后软化，先呈暗红色以后变为黑色，重者可有出血和溃疡形成，亦可融合成大片坏疽。

笔记

【治疗】

1. **复温(rewarming)**　目的是在体内产热不足的情况下，通过提高环境温度(减少失热或外加热)，以恢复和保持正常体温。新生儿由于腋窝部皮下含有较多棕色脂肪，寒冷时氧化产热，使局部温度升高，此时腋温高于或等于肛温(核心温度)。正常状态下，棕色脂肪不产热，$T_{A-R}<0℃$；重症新生儿冷伤，因棕色脂肪耗尽，故 T_{A-R} 也<0℃；新生儿冷伤初期，棕色脂肪代偿产热增加，则 $T_{A-R}\geq0℃$。因此，腋温 - 肛温差(T_{A-R})可作为判断棕色脂肪产热状态的指标。

(1) 若肛温 >30℃，可通过减少散热使体温回升。将患儿置于已预热至中性温度的暖箱中，一般在 6~12 小时内可恢复正常体温。

(2) 当肛温 <30℃时，一般均应将患儿置于箱温比肛温高 1~2℃的暖箱中进行外加温。每小时提高箱温 0.5~1℃(箱温不超过 34℃)，在 12~24 小时内恢复正常体温。然后根据患儿体温调整暖箱温度。若无上述条件，也可采用温水浴、热水袋、火炕、电热毯或母亲将患儿抱在怀中等加热方法。

2. **热量和液体补充**　供给充足的热量有助于复温和维持正常体温。热量供给从每日 210kJ/kg(50kcal/kg)开始，逐渐增加至每日 419~502kJ/kg(100~120kcal/kg)。喂养困难者可给予部分或完全静脉营养。液体量按 0.24ml/kJ(1ml/kcal)计算，有明显心、肾功能损害者，在复温时因组织间隙液体进入循环，可造成左心功能不全和肺出血，故应严格控制输液速度及液体入量。

3. **控制感染**　根据血培养和药物敏感试验结果应用抗生素。

4. **纠正器官功能紊乱**　对心力衰竭、休克、凝血障碍、弥散性血管内凝血、肾衰竭和肺出血等，应给予相应治疗。

【预防】

①做好围生期保健工作，宣传预防新生儿冷伤的知识。②避免早产、产伤和窒息等，及时治疗诱发冷伤的各种疾病。③尽早开始喂养，保证充足的热量供应。④注意保暖，产房温度不宜低于 24℃，生后应立即擦干皮肤，用预热的被毯包裹。有条件者放置暖箱中数小时，待体温稳定后再放入婴儿床中，若室温低于 24℃，应增加包被。小早产儿生后应一直在暖箱中保温，箱温为中性温度，待体重 >1800g 或室温下体温稳定时，可放置于婴儿床中。⑤在新生儿外科手术、新生儿转院及各种检查过程中应注意保暖。

第十三节　新生儿坏死性小肠结肠炎

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis，NEC)是由围生期多种致病因素导致的以腹胀、呕吐、便血为主要症状的急性坏死性肠道疾病。NEC 的总体发病率约为(0.3~2.4)/1000 活产婴儿，但 90%~95% 发生于胎龄 <36 周的早产儿，在极低出生体重儿中，其发生率为 5%~10%，病死率为 20%~30%，后遗症发生率约为 25%。

【病因和发病机制】

该病的病因及发病机制十分复杂，迄今尚未完全清楚，多数认为是多因素共同作用所致。

1. **早产**　由于肠道屏障功能不成熟，胃酸分泌少，胃肠道动力差，消化酶活力低，消化道黏膜通透性高，消化吸收功能差，当喂养不当、感染和肠壁缺血时易导致肠黏膜损伤。此外，肠道免疫功能不成熟，产生分泌 SIgA 能力低下，也有利于细菌侵入肠壁繁殖。

2. **肠黏膜缺氧缺血**　缺氧时机体重新分配全身血液以保证心、脑等重要脏器的供应，此时肠系膜血管收缩，使肠道血流减少至正常的 35%~50%，从而发生缺氧缺血性损伤。凡导致缺氧缺血的疾病，如围生期窒息、严重呼吸暂停、严重心肺疾病、休克、双胎输血综合征、红细胞增多症、母亲孕期滥用可卡因等都可能通过肠壁缺氧缺血导致肠黏膜损伤。

3. **感染**　许多研究认为，感染和肠壁炎症是 NEC 的最主要病因。败血症、肠炎或其他严

笔记

重感染时，病原微生物或其毒素可直接损伤黏膜，或通过激活免疫细胞产生细胞因子，参与 NEC 的发病过程。此外，肠道内细菌的繁殖造成的肠管过度胀气也可导致肠黏膜损伤。常见的致病菌有肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、梭状芽胞杆菌、链球菌、乳酸杆菌、肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等。病毒（如轮状病毒）和真菌（如白念珠菌）也可引起本病。

4. 肠道菌群异常　母乳喂养的健康足月新生儿肠道菌群以双歧杆菌等益生菌为主。早产儿或患病新生儿由于开奶延迟、长时间暴露于广谱抗生素等原因，肠道内正常菌群不能建立，病原菌在肠道内定植或优势菌种形成并大量繁殖，侵袭肠道，引起肠黏膜损伤。

5. 肠道喂养　约 90% 的 NEC 发生于肠道喂养后的新生儿。摄入配方奶的渗透压高（>400mmol/L）、奶量过多、增加速度过快、喂养理念或方法不当等均和 NEC 的发生有关。

6. 其他　某些渗透压较高的药物，如维生素 E、氨茶碱、吲哚美辛，也与 NEC 的发生有关，有报道大剂量静脉丙种球蛋白输注、浓缩红细胞输注可能会增加 NEC 的发生风险。

【病理】

肠道病变轻重悬殊，轻者病变范围仅数厘米，重者甚至累及整个肠道。最常受累的是回肠末端和近端结肠。肠腔充气，黏膜呈斑片状或大片坏死，肠壁有不同程度的积气、出血及坏死。严重时整个肠壁全层坏死并伴肠穿孔。

【临床表现】

发生时间与胎龄、出生体重相关，胎龄越小，起病越晚。平均发病时间为出生后 12 天，极低出生体重儿可迟至 2 个月，足月儿一般在生后 1 周内发病。NEC 典型症状为腹胀、呕吐和血便，多数初起表现为胃潴留增加、腹胀和呕吐等喂养不耐受的症状，以及呼吸窘迫、呼吸暂停、嗜睡、体温波动等全身症状。随后出现大便性状改变、血便。严重者最后发展为呼吸衰竭、休克、DIC 甚至死亡。查体可见肠型、腹壁发红，部分患儿右下腹肌紧张、压痛，肠鸣音减弱或消失。重者发生腹膜炎和肠穿孔。

【辅助检查】

1. 血象　WBC 增高或降低，核左移，可见血小板减少；C- 反应蛋白早期可能正常，继之进行性升高；血糖异常（低血糖或高血糖）、代谢性酸中毒、离子紊乱及凝血功能异常等；血细菌培养阳性更有助于诊断。

2. 腹部 X 线平片　对本病诊断有重要意义。主要表现为麻痹性肠梗阻、肠壁间隔增宽、肠壁积气、门静脉充气征、部分肠袢固定（表明该段肠管病变严重）、腹腔积液和气腹。肠壁积气和门静脉充气征为本病的特征性表现，可与一般麻痹性肠梗阻相鉴别。

【诊断】

典型病例，如腹胀、呕吐和血便，加之腹部 X 线改变等，不难诊断，但对于起病隐匿，临床表现出非特异体征，应注意与其他疾病相鉴别。目前临床多采用修正 Bell-NEC 分级标准，见表 7-7。

【治疗】

1. 禁食　需绝对禁食，Ⅰ期 72 小时，Ⅱ期 7~10 天，Ⅲ期 14 天或更长。待临床情况好转，大便潜血转阴，X 片异常征象消失后可逐渐恢复经口喂养。禁食期间须常规胃肠减压。

2. 抗感染　一般可选氨苄西林、哌拉西林，或第 3 代头孢菌素，如血培养阳性，参考其药物敏感试验结果选择抗生素。如为厌氧菌首选甲硝唑，肠球菌考虑选用万古霉素。抗生素疗程视病情轻重而异（表 7-7），一般需 7~10 天，重症 14 天或更长。

3. 支持疗法　维持呼吸功能，必要时机械通气；维持水、电解质平衡，每日供给液体量 120~150ml/kg，根据胃肠道丢失再做增减；由于禁食时间较长，应该给予胃肠外营养，保证每日 378~462kJ（90~110kcal/kg）的能量供给，并注意必需氨基酸、必需脂肪酸和维生素的补充；有凝血机制障碍时可输新鲜冰冻血浆，严重血小板减少可输注血小板；出现休克时给予抗休克治疗。

4. 外科治疗　气腹或腹膜炎是外科治疗的指征。通过手术切除坏死肠段后再行肠吻合。

笔记

表 7-7　Bell-NEC 分级标准修改版

分期	全身症状	胃肠道症状	影像学检查	治疗
Ⅰ疑似				
ⅠA	体温不稳定、呼吸暂停、心率下降	胃潴留增加、轻度腹胀、大便隐血阳性	正常或轻度肠梗阻	禁食，抗生素治疗 3 天
ⅠB	同ⅠA	同ⅠA，肉眼血便	同ⅠA	同ⅠA
Ⅱ确诊				
ⅡA(轻度病变)	同ⅠA	同ⅠA，肠鸣音消失和(或)腹部触痛	肠梗阻、肠壁积气	禁食，抗生素治疗 7~10 天
ⅡB(中度病变)	同ⅠA，轻度代谢性酸中毒、轻度血小板减少	同ⅠA 及肠鸣音异常、明确腹胀、蜂窝织炎、右下腹肿块	同ⅡA 及门静脉积气和(或)腹腔积液	禁食，抗生素治疗 14 天
Ⅲ晚期				
ⅢA(严重病变，肠道无穿孔)	同ⅡB，低血压、心动过缓、混合性酸中毒、DIC、中性粒细胞减少	同Ⅰ和Ⅱ及腹膜炎症状、明显的腹胀、腹壁紧张	同ⅡB 及明确的腹腔积液	禁食，抗生素治疗 14 天，补液，机械通气，腹腔穿刺术
ⅢB(严重病变，肠道穿孔)	同ⅢA	同ⅢA	同ⅡB 及气腹	同ⅡA 及手术

资料来源：Pediatr Clin North Am，1986，33：179-201.

【预后】

Ⅰ期和Ⅱ期的 NEC 患儿远期预后良好，经手术治疗的患儿，约有 25% 留有胃肠道的远期后遗症，如短肠综合征、肠狭窄，另有部分患儿可发生吸收不良、胆汁淤积、慢性腹泻、电解质紊乱等远期并发症。此外，有报道存活 NEC 患儿发生远期神经发育障碍的比例也比较高。

（薛辛东）

第十四节　新生儿出血症

新生儿出血症（hemorrhagic disease of the newborn，HDN）是由于维生素 K 缺乏而导致体内某些维生素 K 依赖凝血因子活性降低的自限性出血性疾病。近年来，由于对初生婴儿出生时常规注射维生素 K_1，此病发生率已显著下降。

【病因和发病机制】

Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等凝血因子主要在肝微粒体内合成，在此过程中须维生素 K 的参与，这些凝血因子前体蛋白的谷氨酸残基才能 γ- 羧基化，羧基型蛋白具有更多的钙离子结合位点，然后方具凝血的生物活性。当维生素 K 缺乏时，上述维生素 K 依赖因子不能羧化，只是无功能的蛋白质，因此不能参与凝血过程而致出血。

本病与下列因素有关：①肝脏储存量低：母体维生素 K 经胎盘通透性很低，仅 1/10 的量到达胎儿体内；母亲产前应用抗惊厥药、抗凝药、抗结核药等，干扰维生素 K 的储存或功能。②合成少：新生儿刚出生时肠道尚无细菌，或使用广谱抗生素抑制肠道正常菌群，均使维生素 K 合成不足。③摄入少：母乳中维生素 K 含量明显低于牛乳，因此纯母乳喂养的婴儿多见；刚出生时摄入少、获得的维生素 K 量亦少。④吸收少：有先天性肝胆疾病、慢性腹泻可影响维生素 K 的吸收。

【临床表现】

根据发病时间分为 3 型。

1. 早发型　生后 24 小时之内发病，多与母亲产前服用干扰维生素 K 代谢的药物有关，少

笔记

数原因不明。轻重程度不一，轻者仅有皮肤少量出血或脐残端渗血；严重者表现为皮肤、消化道、头颅等多部位、多器官出血，颅内出血常导致严重后果。

2. 经典型 生后第2~5天发病，早产儿可迟至生后2周发病。表现为皮肤瘀斑、脐残端渗血、胃肠道出血等，而婴儿一般情况好，出血量一般少或中等，并呈自限性。

3. 晚发型 生后1~3个月发病，多见于纯母乳喂养、慢性腹泻、肝胆疾病、营养不良、长期接受全静脉营养而又未补充维生素K者。除其他部位出血外，几乎均有颅内出血，死亡率高，幸存者遗留神经系统后遗症。

【辅助检查】

主要包括凝血功能、血清维生素K缺乏诱导蛋白(protein induced in vitamin K antagonism, PIVKA-Ⅱ)和维生素K水平检测。

1. 凝血功能检测 ①凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长是诊断的重要指标(为对照的2倍以上意义更大)；②活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)或白陶土部分凝血活酶时间(kaolin partial thromboplastin time, KPTT)也可延长；③凝血酶时间(TT)、出血时间、血小板计数、血块退缩试验和纤维蛋白原正常。

2. 活性Ⅱ因子与Ⅱ因子总量比值 两者比值小于1时提示维生素K缺乏。

3. PIVKA-Ⅱ测定 用免疫学方法或电泳法直接测定无活性的凝血酶原。一般认为，PIVKA-Ⅱ≥2μg/L为阳性，提示维生素K缺乏，是反映机体维生素K缺乏状况和评估疗效的准确、简便的生化指标，在使用维生素K后2~3天，PT恢复正常后仍可测得。

4. 维生素K测定 用高压液相层析法直接测定血中维生素K的含量。因需血量大，限制了其在临床的应用。

【诊断和鉴别诊断】

根据有高危病史、发病时间、临床表现、实验室检查及维生素K治疗有效即可诊断，需与以下疾病鉴别。

1. 新生儿咽下综合征 婴儿在分娩过程中咽下母血，生后不久即呕血和(或)便血。但本病：①无其他部位出血及贫血；②血红蛋白和凝血机制正常；③经1%碳酸氢钠洗胃1~2次后呕血停止；④Apt试验可鉴别呕吐物中之血是否来自母体：取1份呕吐物加5份水，搅匀，离心(2000转/分)10分钟后取上清液4ml，加入1%氢氧化钠1ml，1~2分钟后，如上清液变为棕色提示为母血，不变色(粉红色)为婴儿血。

2. 新生儿消化道出血 坏死性小肠结肠炎、应激性溃疡、先天性胃穿孔等可出现呕血或便血。但患儿常有窒息、感染或使用激素等原发病史，一般情况较差，腹部体征明显，易与新生儿出血症鉴别。

3. 新生儿其他出血性疾病 血小板减少性紫癜血小板明显降低；DIC常伴有严重的原发疾病，纤维蛋白原和血小板减少；血友病患儿以男性多见，且多有家族史，主要表现为外伤后出血不止。

【治疗】

出血者给予维生素K_1 1~2mg静脉滴注，出血可迅速停止，通常2小时内凝血因子水平和功能上升，24小时完全纠正。出血严重者可输新鲜全血或冰冻血浆10~20ml/kg，以提高血浆中有活性的凝血因子水平，纠正低血压和贫血。

【预防】

母孕期服用干扰维生素K代谢的药物，应在妊娠最后3个月及分娩前各肌内注射1次维生素K_1 10mg。纯母乳喂养者，母亲应口服维生素K_1，每次20mg，每周2次。所有新生儿出生后应立即给予维生素K_1 0.5~1mg肌内注射1次(早产儿连用3天)，以预防晚发性维生素K_1缺乏。早产儿、有肝胆疾病、慢性腹泻、长期全静脉营养等高危儿应每周静脉注射1次维生素K_1 0.5~1mg

笔记

第十五节　新生儿低血糖和高血糖

一、新生儿低血糖

【定义】

新生儿出生后血糖浓度有一自然下降继而上升的过程，并且许多低血糖的新生儿并无任何临床症状和体征，因此，长期以来新生儿低血糖的定义一直未完全统一。目前多数学者认为，血清葡萄糖水平 <2.2mmol/L（40mg/dl）应诊断为新生儿低血糖（neonatal hypoglycemia），而不考虑出生体重、胎龄和生后日龄。由于葡萄糖是新生儿脑细胞的基本能源来源，因此，如不及时纠正低血糖将会造成永久性的脑损伤。

【病因和发病机制】

新生儿低血糖有暂时性或持续性之分。

1. 暂时性低血糖　指低血糖持续时间较短，一般不超过新生儿期。

（1）糖原和脂肪储备不足：糖原储备是新生儿出生后 1 小时内能量的主要来源。糖原储备主要发生在妊娠的最后 4~8 周，因此，早产儿和 IUGR 能量储备可受到不同程度的影响，且胎龄越小，糖原储备越少，而出生后所需能量又相对较高，糖异生途径中的酶活力也低。此外，宫内窘迫也可减少糖原储备。即使是足月儿，由于出生后 24 小时内糖原异生和酮体生成过程中某些关键酶发育不成熟，如生后喂养延迟至 6~8 小时，将有 30% 的婴儿血糖降至 2.78mmol/L（50mg/dl）以下，10% 降至 1.67 mmol/L（30mg/dl）以下。

（2）葡萄糖消耗增加：应激状态下，如窒息、严重感染等，儿茶酚胺分泌增加，血中高血糖素、皮质醇类物质水平增高，血糖增高，继之糖原耗竭，血糖水平下降。无氧酵解使葡萄糖利用增多，也可引起低血糖。低体温、先天性心脏病等，常由于热量摄入不足，葡萄糖利用增加，可致低血糖。

（3）高胰岛素血症：主要见于：①糖尿病母亲婴儿：由于母亲高血糖时引起胎儿胰岛细胞代偿性增生，高胰岛素血症，而出生后母亲血糖供给突然中断所致；② Rh 溶血病：红细胞破坏致谷胱甘肽释放，刺激胰岛素分泌增加；换血时用枸橼酸葡萄糖做保养液血换血后，因保养液中葡萄糖浓度较高，刺激胰岛素分泌增加，导致低血糖。

2. 持续性低血糖　指低血糖持续至婴儿或儿童期。

（1）婴儿先天性高胰岛素血症（congenital hyperinsulinism of infancy，CHI）：世界范围内发病率为活产婴的 0.3‰~0.5‰。主要与基因缺陷有关，其中最常见、最严重的基因缺陷为位于 β 胰岛细胞膜上编码 ATP 敏感钾通道（K_{ATP}）的 2 个亚单位（SUR_1 和 Kir6.2 蛋白）基因突变引起 K_{ATP} 缺陷。少见的有 Beckwith 综合征、先天性糖基化疾患等。

（2）内分泌缺陷：先天性垂体功能低下、先天性肾上腺皮质增生症、高血糖素及生长激素缺乏等。

（3）遗传代谢性疾病：①碳水化合物疾病：如糖原贮积症Ⅰ型、Ⅲ型，半乳糖血症等；②脂肪酸代谢性疾病：如中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏；③氨基酸代谢缺陷：如支链氨基酸代谢障碍、亮氨酸代谢缺陷等。

【临床表现】

低血糖多出现于生后 24~72 小时内。糖尿病母亲所生婴儿低血糖出现较早，经治疗后多于 24 小时内恢复正常。大多数低血糖患儿无临床症状。据统计，无症状性是症状性低血糖的 10~20 倍。症状性低血糖其症状和体征也为非特异性，如反应差、喂养困难、呼吸暂停、嗜睡、青紫、哭声异常、颤抖、震颤，甚至惊厥等，但经静脉注射葡萄糖后上述症状消失，血糖恢复正常。

笔记

【辅助检查】

1. 血糖测定 高危儿应在生后4小时内反复监测血糖，以后每隔4小时复查，直至血糖浓度稳定。由于纸片法检测简便、快速、无创，可作为高危儿的筛查，但确诊需依据化学法（如葡萄糖氧化酶）测定的血清葡萄糖值。须注意：①取标本后应及时测定，因室温下红细胞糖酵解增加，血糖值每小时可下降0.83~1.11mmol/L（15~20mg/dl）；②由于新生儿红细胞多，且其中还原型谷胱甘肽含量高，红细胞糖酵解增加，故全血糖值较血清糖低10%~15%，当血糖值<1.67mmol/L（30mg/dl）时，这种差异更大。

2. 持续性低血糖者应酌情选测血胰岛素、高血糖素、T_4、TSH、生长激素、皮质醇，血、尿氨基酸及有机酸等。

3. 高胰岛素血症时可行胰腺B超或CT检查；疑有糖原贮积症时可行肝活检测定肝糖原和酶活力。

【治疗】

由于并不能确定引起脑损伤的低血糖阈值，因此不管有无症状，低血糖者均应及时治疗。

1. 无症状性低血糖并能进食者可先进食，并密切监测血糖，低血糖不能纠正者可静脉输注葡萄糖，按6~8mg/(kg·min)速率输注，每小时监测微量血糖1次，并根据血糖测定结果调节输糖速率，稳定24小时后逐渐停用。

2. 症状性低血糖 可先给予一次剂量的10%葡萄糖200mg/kg（2ml/kg），按每分钟1.0ml静脉注射；以后改为6~8mg/(kg·min)维持，以防低血糖反跳。每1小时监测血糖1次，并根据血糖值调节输糖速率，正常24小时后逐渐减慢输注速率，48~72小时停用。低血糖持续时间较长者可加用氢化可的松5mg/kg，静脉注射，每12小时1次；或泼尼松1~2mg/(kg·d)，口服，共3~5天，可诱导糖异生酶活性增高。极低体重早产儿对糖耐受性差，输糖速率>6~8mg/(kg·min)易致高血糖症。

3. 持续性低血糖 ①婴儿先天性高胰岛素血症首选二氮嗪（diazoxide），每日5~20mg/kg，分3次口服。如无效可用二线药物奥曲肽（octreotide），每日5~25μg/kg，6~8小时肌内注射或静脉注射。②高血糖素0.02mg/kg，静脉注射或肌内注射；或1~20μg/(kg·h)静脉维持，该药仅作为短期用药。CHI药物治疗无效者则须行外科手术治疗。先天性代谢缺陷患儿应给予特殊饮食疗法。

【预防】

1. 避免可导致低血糖的高危因素（如寒冷损伤等），高危儿定期监测血糖。

2. 生后能进食者宜早期喂养。

3. 不能经胃肠道喂养者可给10%葡萄糖静脉滴注，足月适于胎龄儿按3~5mg/(kg·min)、早产适于胎龄儿以4~6mg/(kg·min)、小于胎龄儿以6~8mg/(kg·min)速率输注，可达到近似内源性肝糖原的产生率。

二、新生儿高血糖

【定义】

新生儿全血血糖>7.0mmol/L（125mg/dl），或血清葡萄糖水平>8.40mmol/L（150mg/dl）为新生儿高血糖（neonatal hyperglycemia）的诊断标准。

【病因和发病机制】

1. 血糖调节功能不成熟 是新生儿，尤其是极低出生体重儿高血糖的最常见原因。

新生儿对葡萄糖的耐受个体差异很大，胎龄越小、体重越轻，对糖的耐受越差。极低出生体重儿即使输糖速率在4~6mg/(kg·min)时亦易发生高血糖。同时新生儿本身胰岛β细胞功能不完善、对高血糖反应迟钝，胰岛素对葡萄糖负荷反应低下，以及存在相对性胰岛素抵抗，引起肝

笔记

脏产生葡萄糖和胰岛素浓度及输出之间失衡，是新生儿高血糖的内在因素，尤其是极低出生体重儿。

2. 应激性　在窒息、寒冷损伤、严重感染、创伤等危重状态下，血中儿茶酚胺、皮质醇、高血糖素水平显著升高，糖异生作用增强而引起高血糖。

3. 医源性输注高浓度葡萄糖或脂肪乳，尤其输注速率过快时，易引起高血糖。应用某些药物，如肾上腺素、糖皮质激素也可导致高血糖；氨茶碱可抑制磷酸二酯酶，使cAMP浓度升高，后者激活肝葡萄糖输出，使血糖增高；其他的药物还有咖啡因、皮质类固醇、苯妥英钠等。

4. 新生儿糖尿病　十分罕见，可以是：①暂时性（持续3~4周）；②暂时性以后复发；③永久性糖尿病，约1/3的患儿有糖尿病家族史，多见于SGA儿。

【临床表现】

轻者可无症状；血糖增高显著者表现为脱水、多尿、体重下降等高渗性利尿症状，严重者可因高渗血症致颅内出血。新生儿糖尿病可出现尿糖阳性、尿酮体阴性或阳性。

【防治】

早产儿，尤其是极低出生体重儿应用5%的葡萄糖，输糖速率应≤5~6mg/(kg·min)，并应监测血糖水平，根据血糖水平调节输糖速率。轻度、短暂(24~48小时)高血糖可通过减慢葡萄糖输注速率纠正；治疗原发病、纠正脱水及电解质紊乱。当高血糖不易控制且空腹血糖水平>14mmol/L时给胰岛素。开始每小时0.01U/kg，逐渐增至0.05~0.1U/kg输注，但应每30分钟监测血糖1次，以防低血糖发生，血糖正常后停用。

（常立文）

第十六节　新生儿低钙血症

新生儿低钙血症(neonatal hypocalcemia)指血清总钙<1.75mmol/L(7mg/dl)，血清游离钙<1mmol /L(4mg/dl)，是新生儿惊厥的常见原因之一。对于极低出生体重儿血清游离钙水平通常为0.8~1mmol/L，且可没有任何临床症状。

【病因和发病机制】

胎盘能主动向胎儿转运钙，故胎儿通常血钙不低。由于妊娠晚期母亲血甲状旁腺激素(PTH)水平高，分娩时胎儿脐血总钙和游离钙均高于母血水平，故使新生儿甲状旁腺功能暂时受到抑制（即PTH水平较低）。出生后，因母亲来源的钙供应突然停止，外源性钙摄入尚不足，而新生儿PTH水平较低，骨钙不能动员入血，最终导致低钙血症的发生。

1. **早期低血钙**　是指发生于生后72小时内，常见于早产儿、小于胎龄儿、糖尿病及妊娠高血压疾病母亲所生婴儿。有难产、窒息、感染及产伤史者也易发生低钙血症，可能是由于细胞破坏，导致高血磷，与钙结合所致。

2. **晚期低血钙**　是指发生于72小时后，常发生于牛乳喂养的足月儿，主要是因为牛乳中磷含量高(900~1000mg/L，人乳150mg/L)，钙/磷比不适宜(1.35：1，人乳2.25：1)导致钙吸收差，同时新生儿肾小球滤过率低，肾小管对磷再吸收能力强，导致血磷过高，血钙沉积于骨，发生低钙血症。此外，也见于长期肠吸收不良的患儿。

3. **其他**　因过度通气（如呼吸机使用不当）导致的呼气性碱中毒，或使用碳酸氢钠等碱性药物，可使血中游离钙变为结合钙；换血或输注库存血，血液中抗凝剂枸橼酸钠也可结合血中游离钙，使血中游离钙降低；长期使用髓袢利尿剂，如呋塞米，导致高钙尿症，使血钙降低。

若低血钙持续时间长或反复出现，应注意有无下述疾病：

(1) 母甲状旁腺功能亢进：多见于母亲甲状旁腺瘤。由于母血PTH水平持续增高，孕妇和胎儿高血钙，使胎儿甲状旁腺被严重抑制，从而生后发生顽固而持久的低钙血症，可伴发低镁血

笔记

症，血磷一般高于 2.6mmol/L(8.0mg/dl)，应用钙剂可使抽搐缓解，疗程常持续数周之久。

(2) 暂时性先天性特发性甲状旁腺功能不全：是良性自限性疾病，母甲状旁腺功能正常，除用钙剂治疗外，还须用适量的维生素 D 治疗数月。

(3) 先天性永久性甲状旁腺功能不全：系由于新生儿甲状旁腺先天缺如或发育不全所致，为 X 连锁隐性遗传。具有持久的甲状旁腺功能低下和高磷酸盐血症。如合并胸腺缺如、免疫缺陷、小颌畸形和主动脉弓异常则为 DiGeorge 综合征。

【临床表现】

症状多出现于生后 5~10 天。主要表现为呼吸暂停、激惹、烦躁不安、肌肉抽动及震颤、惊跳，重者发生惊厥，手足搦搐和喉痉挛在新生儿少见。发作间期一般情况良好，但肌张力稍高，腱反射增强，踝阵挛可呈阳性。早产儿生后 3 天内易出现血钙降低，其降低程度一般与胎龄成反比，通常无明显症状体征，可能与其发育不完善、血浆蛋白低和酸中毒时血清游离钙相对较高等有关。

【辅助检查】

血清总钙 <1.75mmol/L(7mg/dl)，血清游离钙 <1.0mmol /L(4mg/dl)，血清磷常 >2.6mmol/L(8mg/dl)，碱性磷酸酶多正常。还应同时检测患儿血清镁、PTH 水平，必要时需测定母亲血钙、磷和 PTH 水平。心电图示心律不齐、QT 间期延长(早产儿 >0.2 秒，足月儿 >0.19 秒)。胸片上看不到胸腺影可能提示 DiGeorge 综合征。

【治疗】

1. 补充钙剂

(1) 方法：①凡因严重低钙导致惊厥发作或心力衰竭时，需立即静脉补钙。10% 葡萄糖酸钙溶液(含元素钙 9mg/ml)每次 1~2ml/kg，缓慢推注(10~15 分钟)，必要时间隔 6~8 小时再给药 1 次，每日最大剂量为 6ml/kg。惊厥停止后可口服补充元素钙 50~60 mg/(kg·d)，病程长者可持续 2~4 周，以维持血钙在 2~2.3mmol/L(8.0~9.0mg/dl)为宜。②不伴有惊厥发作，但血清游离钙 <1mmol/L(出生体重 >1500g)或血清游离钙 <0.8mmol /L(出生体重 <1500g)时，应静脉持续补充元素钙 40~50mg/(kg·d)。③对于某些新生儿，如患有严重 RDS、窒息、感染性休克，以及 PPHN 等，也应持续静脉补钙，使血清游离钙维持在 1.2~1.5mmol /L(出生体重 >1500g)或 1~1.4mmol /L(出生体重 <1500g)，以预防低钙血症的发生。

(2) 注意事项：静脉内快速推注钙剂可使血钙浓度迅速升高而抑制窦房结引起心动过缓，甚至心脏停搏，故静脉推注时应密切监测心率和心律变化，同时应防止钙剂外溢至血管外造成严重的组织坏死和皮下钙化。

2. 补充镁剂　若使用钙剂后惊厥仍不能控制，应检查血镁。若血镁 <0.6mmol/L(1.4mg/dl)，可肌内注射 25% 硫酸镁，每次 0.4ml/kg。

3. 补充维生素 D　甲状旁腺功能不全者长期口服钙剂的同时还应给予维生素 D_2 10 000~25 000IU/d 或二氢速变固醇 0.05~0.1mg/d 或 1,25-$(OH)_2D_3$ 0.25~0.5μg/d。治疗过程中应定期监测血钙水平，调整维生素 D 的剂量。

4. 调整饮食　停喂含磷过高的牛乳，改用母乳或钙磷比例适当的配方乳。

（薛辛东）

第十七节　新生儿脐部疾病

一、脐　　炎

笔记

脐炎(omphalitis)是指细菌入侵脐残端，并且在其繁殖所引起的急性炎症。金黄色葡萄球菌

是最常见的病原菌，其次为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、溶血性链球菌等。轻者脐轮与脐周皮肤轻度红肿，或伴有少量浆液脓性分泌物。重者脐部和脐周明显红肿发硬，分泌物呈脓性且量多，常有臭味。可向周围皮肤或组织扩散，引起腹壁蜂窝织炎、皮下坏疽、腹膜炎、败血症、门静脉炎，甚至以后发展为门静脉高压症、肝硬化。正常新生儿生后12小时脐部除金黄色葡萄球菌外，还可有表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、链球菌集落生长，局部分泌物培养阳性并不表示存在感染，必须具有脐部的炎症表现，应予鉴别。轻者局部用3%过氧化氢及75%酒精清洗，每日2~3次；脓液较多、脐周有扩散或伴有全身症状者需选用适当的抗生素静脉注射；如有脓肿形成，则需行切开引流。

二、脐　疝

由于脐环关闭不全或薄弱，腹腔脏器由脐环处向外突出到皮下，形成脐疝（umbilical hernia）。疝囊为腹膜及其外层的皮下组织和皮肤，囊内为大网膜和小肠肠曲，与囊壁一般无粘连。疝囊大小不一，直径多为1cm左右，偶有超过3~4cm者。多见于低出生体重儿，体重低于1500g者75%有脐疝。通常哭闹时脐疝外凸明显，安静时用手指压迫脐囊可回纳，不易发生嵌顿。出生后1年内腹肌逐渐发达，多数疝环逐渐狭窄、缩小，自然闭合，预后良好。疝囊较大、4岁以上仍未愈合者可手术修补。

三、脐肉芽肿

脐肉芽肿（umbilical granuloma）是指断脐后脐孔创面受异物刺激（如爽身粉、血痂）或感染，在局部形成小的肉芽组织增生。脐肉芽组织表面湿润，有少许黏液或黏液脓性渗出物，可用酒精一日数次清洁肉芽组织表面，预后良好。顽固肉芽组织增生者，呈灰红色，表面有脓血性分泌物，可用10%硝酸银烧灼或搔刮局部。

第十八节　新生儿产伤性疾病

新生儿产伤（birth injury）是指分娩过程中因机械因素对胎儿或新生儿造成的损伤。高危因素有产程延长、胎位不正、急产、巨大儿、母亲骨盆异常及接产方式不当等。产伤可发生于身体的任何部位，常见的部位有神经系统、内脏、软组织、骨骼等。近年来由于加强了产前检查及产科技术的提高，产伤发生率已明显下降。

一、头颅血肿

头颅血肿（cephalohematoma）是由于产伤导致骨膜下血管破裂、血液积聚于骨膜下所致。常由胎位不正、头盆不称、胎头吸引或产钳助产引起。

【临床表现】

血肿部位以头顶部多见，枕、颞、额部少见，常为一侧性，少数为双侧。血肿在生后数小时至数天逐渐增大，因颅缝处骨膜与骨粘连紧密，故血肿不超越骨缝，边界清楚，触之有波动感，其表面皮肤颜色正常。如由产钳牵拉或胎头吸引所致，皮肤常有溃破或呈紫红色。血肿机化从边缘开始，故在基底部形成硬环，逐渐至血肿中央部，吸收常需6~8周，血肿大者甚至需3~4个月。由于血肿内红细胞破坏增多，常致黄疸加重，严重者甚至发生胆红素脑病。应注意与下列疾病鉴别：①先锋头（caput succedaneum）：又称产瘤，是由于分娩时头皮循环受压，血管渗透性改变及淋巴回流受阻引起的皮下水肿，多发生在头先露部位，出生时即可发现，肿块边界不清、不受骨缝限制，头皮红肿、柔软、压之凹陷、无波动感，出生2~3天即消失。有时与血肿并存，待头皮水肿消退后才显出血肿。②帽状腱膜下出血（subaponeurotic hemorrhage）：出血发生在头颅帽状腱

笔记

膜与骨膜之间的疏松组织内，因无骨缝限制，故出血量较大，易于扩散。头颅外观呈广泛性肿胀，有波动感，但可超过骨缝。出血量大者，眼睑、耳后和颈部皮下可见紫红色瘀斑，常伴有高胆红素血症、贫血，甚至休克。

【治疗】

血肿小者不需治疗；大血肿伴中度以上高胆红素血症者，应在严格无菌操作下抽吸血肿，并加压包扎 2~3 天，以避免胆红素脑病的发生。同时每日肌内注射 1 次维生素 $K_1$1mg，共 3 次。帽状腱膜下出血伴严重贫血者应给予输血治疗。

二、锁骨骨折

锁骨骨折(fracture of clavicle)是产伤性骨折中最常见的一种，与分娩方式、胎儿娩出方位和出生体重有关。难产、胎儿转位幅度大、巨大儿发生率高。骨折多发生在右侧锁骨中段外 1/3 处，此处锁骨较细，无肌肉附着，当胎儿肩娩出受阻时，S 形锁骨凹面正好卡在母亲耻骨弓下，容易折断。大部分患儿无明显症状，故极易漏诊，多因其他情况摄胸片时发现。但仔细观察可发现患儿病侧上臂活动减少或被动活动时哭闹，对锁骨进行常规触诊发现双侧锁骨不对称，病侧有增厚模糊感，局部软组织肿胀，有压痛、骨摩擦感，甚至可扪及骨痂硬块，患侧拥抱反射减弱或消失，X 摄片可确诊。青枝骨折一般不需治疗；对于完全性骨折，多数学者认为也无须处理，随着婴儿生长发育，肩部增宽，错位及畸形均自行消失；也可在患侧腋下置一软垫，患肢以绷带固定于胸前，2 周可愈合。

三、臂丛神经麻痹

臂丛神经麻痹(brachial plexus palsy)是新生儿周围神经损伤中最常见的一种。由于难产、臀位、肩娩出困难等因素使臂丛神经过度牵拉受损，足月、大于胎龄儿多见。按受损部位不同可分为：①上臂型：又称 Duchenne-Erb 麻痹，由于第 5、6 颈神经根最易受损，故此型临床最多见。患侧整个上肢下垂、内收，不能外展及外转。肘关节表现为前臂内收，伸直，不能旋后或弯曲。腕、指关节屈曲，受累侧拥抱反射不能引出。②中臂型：颈 7 神经根损伤，桡神经所支配的肌肉麻痹，前臂、腕、手的伸展动作丧失或减弱，而肱三头肌、拇指伸肌为不完全麻痹。③下臂型(Klumpke paralysis)：颈 8 至胸 1 神经根受累，腕部屈肌及手肌无力，握持反射弱，临床上较少见。如第 1 胸椎根的交感神经纤维受损，可引起受损侧 Horner 综合征，表现为瞳孔缩小，睑裂变窄等。磁共振可确定病变部位，肌电图检查及神经传导试验也有助于诊断。预后取决于受损程度，若损伤为神经功能性麻痹，数周内可完全恢复。生后第 1 周开始做按摩及被动运动，大部分病例可于治疗后 2~3 个月内获得改善和治愈，如为神经撕裂则留有永久麻痹。

四、面神经麻痹

面神经麻痹(facial nerve palsy)常由于胎头在产道下降时母亲骶骨压迫或产钳助产受损所致的周围性面神经损伤。面瘫部位与胎位有密切关系，常为一侧，眼不能闭合、不能皱眉，哭闹时面部不对称，患侧鼻唇沟浅、口角向健侧歪斜。治疗主要是注意保护角膜，多数系受压神经周围组织肿胀所致，故患儿预后良好，多在生后 1 个月内能自行恢复。个别因神经撕裂持续 1 年未恢复者需行神经修复术治疗。

（常立文）

笔记

参考文献

1. Martin RJ, Fanaroff AA.Walsh MC.Neonatal-Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Infant. 9th ed.St.Louis: ELSEVIER, 2011.

2. Gleason CA, Devaskar SU.Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed.Philadelphia: ELSEVIER, 2012.

3. 邵肖梅，叶鸿瑁，丘小汕．实用新生儿学．第4版．北京：人民卫生出版社，2011.

4. 沈晓明，王卫平．儿科学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

笔记

第八章　遗传性疾病

遗传性疾病是指由遗传物质发生改变而引起的或者是由致病基因所控制的疾病，具有先天性、终身性和家族性的特征。

遗传性疾病种类繁多，涉及全身各个系统，分散在临床各专业，导致畸形、代谢异常，神经和肌肉功能障碍，病死率和残疾率均较高。尽管单一遗传性疾病的发病率很低，但总体上，遗传性疾病在儿科疾病中所占的比例较高。然而由于多数遗传性疾病目前缺乏有效的治疗方法，存活患儿常伴有智力低下和体格残疾，疾病的预防就更为重要。随着感染性疾病和营养不良性疾病得到较有效的控制，以及遗传性疾病检测技术的进步，遗传性疾病在疾病谱中的地位越显重要。据统计（OMIM 网站），遗传性疾病的种类多达 2 万余种，临床表型和致病基因都已明确的遗传性疾病有 3555 余种，统计结果见表 8-1。

表 8-1　临床表型和致病基因都明确的人类孟德尔遗传性疾病（至 2012 年 8 月）

常染色体疾病	3260 种	线粒体基因病	28 种
X 伴性连锁疾病	263 种	总计	3555 种
Y 连锁疾病	4 种		

近 10 余年来，遗传性疾病的诊治方面取得了显著的进步，DNA 水平上的基因突变、拷贝数变异以及甲基化异常所导致的疾病可以通过 DNA 分析获得明确的诊断，并能预测疾病的严重程度。新生儿疾病筛查、产前筛查和产前诊断的进步，推动了遗传性疾病的早期诊断和预防，同时，饮食治疗和药物治疗的发展，极大改善了患者的预后。本章重点介绍染色体病和遗传代谢病。

第一节　概　　述

一、遗传性疾病的分类

根据遗传物质的结构和功能改变的不同，可将遗传性疾病分为 5 大类：

1. **染色体病**（chromosomal disorders）　指各类染色体异常导致的疾病。根据染色体异常的性质，可分为染色体数目异常和染色体结构异常。染色体数目异常是指整条染色体的丢失或者增加，比如唐氏综合征；染色体结构异常包括缺失、易位、倒位、环形染色体和等臂染色体等大片段结构改变，明确的染色体畸变综合征有数百种。根据涉及的染色体，染色体病又可分为常染色体异常和性染色体异常两大类。随着基因芯片技术的发展，目前所发现的染色体的微缺失、微重复病变发生率远高于常规染色体核型分析发现的数量。

2. **单基因遗传性疾病**（monogenic disease）　单基因病是指由单个基因突变所致的遗传性疾病，每种单基因病均源自相关基因的突变，此类疾病目前报道已达数千余种，但每种疾病的发病率非常低。在一对基因中只要有 1 个致病基因存在就能表现性状，称显性基因；在一对基因中需 2 个等位基因同时存在病变时才能表现性状，称隐性基因。单基因遗传性疾病按不同遗传模式分为以下 5 类遗传方式：

（1）常染色体显性遗传（autosomal dominant inheritance）：致病基因在常染色体上，亲代只要有 1 个显性致病基因传递给子代，子代就会表现性状。例如软骨发育不全、成骨不全。家系特点是患者为杂合子型，亲代中有 1 人患病；父母一方有病，子女有 50% 的患病风险率；父母双方

笔记

有病，子女有75%的患病风险率；男女发病机会均等；父母的同胞或上代有病，父母无病，子女一般无病。但是，有时由于疾病外显率的不同，可表现为完全显性、不完全显性、延迟显性（杂合子Aa在生命早期显性基因并不表达，待一定年龄后才表达，如遗传性舞蹈病等）等。此外，由于基因新生突变在常染色体显性遗传性疾病的发生中频率较高，许多常染色体显性遗传性疾病患者没有可以追溯的家族史。

(2) 常染色体隐性遗传（autosomal recessive inheritance）：致病基因在常染色体上，为一对隐性基因。只携带1个致病突变的个体不发病，为致病基因携带者，只有携带2个相同的致病基因（纯合子）才致病。多数遗传代谢病为常染色体隐性遗传，如苯丙酮尿症、白化病等。家系特点：父母均为健康者，患者为纯合子，同胞中25%发病，25%正常，50%为携带者。近亲婚配造成的出生缺陷率增高主要是指常染色体隐性遗传性疾病的发病率增高。

(3) X连锁隐性遗传（X-linked recessive inheritance）：定位于X染色体上的致病基因随X染色体而传递疾病。女性带有1个隐性致病基因，多为表型正常的致病基因携带者，极少可因X染色体随机失活而发病。男性只有一条X染色体，即使是隐性基因，也会发病，如血友病、进行性肌营养不良等。家系特点是男性患者与正常女性婚配，男性均正常，女性均是携带者；女性携带者与正常男性婚配，男性50%为患者，女性50%为携带者。

(4) X连锁显性遗传（X-linked dominant inheritance）：X连锁显性遗传致病基因在X染色体上。家系特点是患者双亲之一是患者，男性患者后代中女性都是患者，男性都正常；女性患者后代中，50%为患者。女性患者病情较轻，如抗D佝偻病。典型的X连锁显性遗传家系经常表现为只有男性患者并且舅舅与外甥同患疾病的情况。

(5) Y连锁遗传（Y-linked inheritance）：Y连锁遗传致病基因位于Y染色体上，只有男性出现症状，由父传子，例如性别决定基因（SRY基因）突变所致的性反转等。

3. **多基因遗传性疾病**（polygenic disease）　疾病由多对异常基因及环境因素共同作用。每对基因作用微小，但有积累效应，致使超出阈值而发病。这些微效基因的总和加上环境因素的影响，就决定了个体的疾病性状。例如2型糖尿病、高血压、神经管缺陷、兔唇等，都属多基因遗传性疾病。

4. **线粒体病**（mitochondrial disease）　人类细胞中有一部分DNA存在于细胞浆内，称为线粒体DNA，按母系遗传。基因突变为一组较为独特的遗传性疾病，目前已发现60余种疾病与线粒体基因突变有关，例如脂肪酸氧化障碍、呼吸链酶缺陷、特殊类型的糖尿病、脑病、肌病等。

5. **基因组印记**（genomic imprinting）　基因组印记（又称遗传印记）是指基因根据亲代的不同而有不同的表达，印记基因是指仅一方亲本来源的同源基因表达，而来自另一亲本的不表达，即基因根据来源亲代的不同而有不同的表达。临床上，控制某一表型的一对等位基因因亲源不同而呈差异性表达，即等位基因的表达如来自父源或母源有不同的表现形式。例如，Prader-Willi综合征和Angelman综合征都是15q11-13缺失，Prader-Willi综合征是父源性15q11-13缺失（母源单亲二体），Angelman综合征为母源性15q11-13缺失（父源单亲二体）。基因组印记还影响某些遗传性疾病的表现度、外显率等。

二、遗传性疾病的诊断和预防

遗传病的诊断基于特殊的临床综合征和（或）疾病特有的体征，或实验证据证实与疾病有关的基因或基因产物的改变。遗传性疾病的诊断是开展遗传咨询和防治的基础，遗传性疾病的诊断要注意收集以下资料

1. **病史**

(1) 对有先天性畸形、特殊面容、生长发育障碍、智力发育落后、性发育异常或有遗传性疾病家族史者，应做详细的家系调查和家谱分析，了解其他成员的健康状况。新生儿期出现黄疸不

笔记

退、腹泻、持续呕吐、肝肿大、惊厥、低血糖、酸中毒、高氨血症、电解质异常以及尿中有持续臭味，应疑为遗传代谢病，并做进一步检查。

(2) 记录母亲妊娠史，如胎儿发育情况、母亲有无糖尿病、羊水过多或过少等。糖尿病母亲婴儿畸形发生率高。羊水过多时胎儿常伴有畸形。

(3) 应详细询问母亲孕期用药史及病史，弓形虫、风疹及巨细胞病毒感染能造成胎儿器官畸形，但病史不一定与畸形有因果关系。虽然回顾性流行病学调查认为一些药物与畸形有关，但真正能证实的药物致畸因素很少。

2. 体格检查 头面部注意头围，有无小头畸形、小下颌畸形，耳的大小、耳位高低、眼距、眼裂、鼻翼发育，有无唇裂、腭裂和高腭弓，有无毛发稀疏和颜色异常。注意上部量与下部量比例、指距、手指长度、乳头距离，注意脊柱、胸廓异常，注意关节活动是否正常，注意皮肤和毛发色素、手纹、外生殖器等。注意黄疸、肝脾肿大和神经系统症状。嗅到一些不正常的汗味或尿味等，提示某些遗传代谢病的可能。

3. 实验室检查

(1) 染色体核型分析：染色体核型分析是经典的细胞遗传检测技术，是将一个处于有丝分裂中期的细胞中全部染色体按大小及形态特征，有秩序地配对排列，观察有无染色体数目或结构异常。染色体核型分析是习惯性流产、不孕不育、性发育落后以及智力低下等患者寻找遗传学病因的常规检测方法。染色体核型分析只能检出染色体数目异常和大片段结构异常，染色体的微缺失、微重复与各类基因突变均无法通过染色体核型分析检出。

(2) 荧光原位杂交(FISH)技术：FISH 是用荧光素标记的特定 DNA 作为探针进行原位杂交来检测患者样本中的目的 DNA 序列。通过荧光显微镜对样品进行观察，能够实时看到探针信号的有无及在染色体上的位置。FISH 检查必须预先知道异常发生部位并有针对性地选择特异性探针，只能对个别问题进行分析。FISH 技术主要用于染色体上的微小缺失，这些微缺失综合征用传统的染色体分析方法不能识别，包括 Prader-Willi 综合征、Angelman 综合征、Williams 综合征等。

(3) 基因芯片技术：基因芯片技术是近年遗传学检测的重大进展，它可以通过一次实验对某一样本的整个基因组进行检查。与传统的遗传学检测手段相比，基因芯片检测有如下特点：①检测高通量：能够在一张芯片上检测整个基因组的基因拷贝数变异(copy number variations, CNVs)；②检测分辨率高：传统的核型分析即使分辨率最高，也只能检测大于 10Mb($1M=1\times10^6$)的片段，而基因芯片能够检测小于 100kb($1k=1\times10^3$)，甚至 1kb 的拷贝数变异。SNP 芯片能检测单个核苷酸的改变。

在临床上，基因芯片有两类主要用途。①用于检测染色体拷贝数变异的疾病，这是目前临床诊断各类染色体微缺失和微重复综合征的首选方法；②进行单核苷酸多态性分析，用于复杂疾病以及多基因遗传性疾病的临床相关性研究。

(4) DNA 分析：基因诊断是在 DNA 水平上对受检者的某一特定致病基因进行分析和检测，从而达到对疾病进行特异性分子诊断的目的。DNA 来源于白细胞或其他组织，包括羊水细胞和绒毛膜绒毛细胞(用于产前诊断)、口腔黏膜细胞(咽拭子)和成纤维细胞(通过皮肤活检获取)，从这些组织中能够得到足够的 DNA。DNA 扩增技术，如聚合酶链反应(PCR)，能够从少量的细胞中扩增 DNA，然后进行 DNA 直接测序分析。基因诊断在临床诊断和产前诊断中占有重要地位，能够在基因水平诊断遗传性疾病，也可检测出携带者，是一种快速、灵敏和准确的检测手段。

(5) 生化学测定：测定血、尿等体液中的生化代谢物质，例如血糖、血氨、电解质、酮体、乳酸/丙酮酸、尿酸等。近年开展的遗传代谢病串联质谱检测技术(MS/MS)、气相色谱-质谱技术(GC/MS)已逐步成为遗传代谢病的常规检测工具，特别是串联质谱技术，能对微量血一次进行 30 多种氨

笔记

基酸、有机酸、脂肪酸代谢性疾病的检测，在临床检验中发挥着重要作用。

测定红细胞、白细胞、皮肤成纤维细胞中酶活性是诊断某些遗传代谢病的重要依据。

4. 遗传咨询　遗传咨询是由咨询医师和咨询者即遗传性疾病患者本人或其家属，就某种遗传性疾病在一个家庭中的发生、再发风险和防治上所面临的问题进行一系列的交谈和讨论，是家庭预防遗传性疾病患儿出生的最有效的方法，咨询医师需协助先证者明确遗传性疾病的诊断和分类。主要咨询对象应包括：①已确诊或怀疑为遗传性疾病的患者及其亲属；②连续发生不明原因疾病的家庭成员；③疑与遗传有关的先天性畸形、病因不明的智力低下患者；④易位染色体或致病基因携带者；⑤不明原因的反复流产、死胎、死产及不孕（育）夫妇；⑥性发育异常者；⑦孕早期接触放射线、化学毒物、致畸药物或病原生物感染者；⑧有遗传性疾病家族史并拟结婚或生育者。

值得注意的是，先天性疾病和家族性疾病不完全等同于遗传性疾病。所谓先天性疾病（congenital disease）常指个体生来即有异常表型，可为遗传性疾病，但并非都是遗传性疾病，如先天性梅毒、先天性肝炎等，均是由孕母在妊娠期间受到病原生物体感染所致。同样，遗传性疾病亦并非都表现为先天性，某些遗传性疾病出生时无异常表型，要到特定的年龄才发病，如亨廷顿舞蹈病、脊髓性小脑共济失调等。在临床上，严格区分由遗传因素与非遗传因素所造成的先天性畸形（congenital malformation）或出生缺陷（birth defects）有一定的困难，但又十分必要，这将有助于控制和减少遗传性疾病和出生缺陷患儿的出生，有助于提高人口素质，尤其是出生人口素质。

5. 预防　遗传性疾病是一类严重危害人类身心健康的难治疾患，不仅给家庭及社会带来沉重负担，而且危及子孙后代，直接影响人口素质的提高。由于多数遗传性疾病的治疗仍颇为艰难或昂贵，难以普遍实施。因此，为减少遗传性疾病的发生，广泛开展预防工作就显得格外重要。目前防治的重点主要是贯彻预防为主的方针，做好三级预防，防止和减少有遗传性疾病患儿的发生和出生，或者出生后及早治疗，避免有遗传性疾病的患儿发病。

一级预防：防止遗传性疾病的发生 近亲结婚所生子女患智力低下的比例比非近亲婚配的要高 150 倍，畸形率也要高 3 倍多，国家法律禁止直系血缘和三代以内的旁系血缘结婚。凡本人或家族成员有遗传性疾病或先天性畸形史、家族中多次出现或生育过智力低下儿或反复自然流产者，应进行遗传咨询，找出病因，明确诊断。在人群或者高危家族及时检出携带者，并在检出后积极进行婚育指导，对预防和减少遗传性疾病患儿的出生具有现实意义。

致病基因携带者是指具有隐性致病基因（杂合子）或平衡易位染色体，且能传递给后代的外表正常的个体。携带者检出的意义在于：①在群体中每种隐性遗传性疾病的发病率虽然很低，但致病基因携带者却相当多，例如苯丙酮尿症的发病率为 1：11 000，但人群中的致病基因携带者达 1：50~1：60；②双亲之一为染色体平衡易位，其后代异常胚胎的几率较高；③对隐性遗传性疾病携带者的检出有助于积极进行婚育指导或产前诊断，对预防和减少遗传性疾病患儿的出生具有现实意义。

二级预防：在遗传咨询的基础上，有目的地进行产前诊断，即通过直接或间接地对孕期胚胎或胎儿进行生长和生物标志物的检测，确定诊断，减少遗传性疾病患儿出生。根据特定的遗传性疾病或者先天缺陷，可用不同的产前诊断方法进行诊断。例如通过观察胎儿表型的形态特征（超声、胎儿镜检查）、染色体检查（细胞遗传学技术）及基因分析或其表达产物测定（酶和生化测定）来诊断。所用标本的采集可由羊膜腔穿刺术、绒毛膜绒毛吸取术、脐带穿刺术和从母血中分离胎儿细胞等方法来完成。

三级预防：遗传性疾病出生后的治疗。新生儿疑有遗传性疾病，出生后即尽可能利用血生化检查或染色体分析作出早期诊断。新生儿疾病筛查是提高人口素质的重要措施之一，通过快速、敏感的检验方法，对一些先天性和遗传性疾病进行群体筛检，从而使患儿在临床上尚未出现

笔记

疾病表现而其体内生化、代谢或者功能已有变化时就作出早期诊断,并且结合有效治疗,避免患儿重要脏器出现不可逆性损害,保障儿童正常的体格发育和智能发育。目前新生儿疾病筛查正在全国逐步推广,各地主要筛查先天性甲状腺功能减退症和苯丙酮尿症两种导致智能发育障碍的疾病。苯丙酮尿症发病率约为 1 : 11 000,先天性甲状腺功能减退症发病率约为 1 : 3000,有的地区开展了葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶缺乏症、先天性肾上腺皮质增生症筛查,个别城市已经开展了串联质谱新技术的遗传代谢病筛查,大大扩大了筛查的疾病谱。新生儿疾病筛查可使患儿出生 2~4 周内得到确诊。通过后续积极治疗,极大降低了遗传代谢性疾病的危害。

第二节 染色体病

染色体病是由于各种原因引起的染色体数目和(或)结构异常的疾病,通常累及数个甚至上百个基因。常造成机体多发畸形、智力低下、生长发育迟缓和多系统功能障碍,故又称为染色体畸变综合征(chromosomal aberration syndrome)。染色体疾病在新生儿中的总发生率约为 0.6%,根据畸变涉及的染色体可分为常染色体病和性染色体病两大类。其中性染色体异常占 0.22%,常染色体异常占 0.40%。染色体畸变往往发生在亲代生殖细胞形成过程中。

【染色体畸变】

染色体的畸变包括染色体数目异常和结构异常两大类,也有染色体数目异常和结构异常同时存在的情况。

1. 染色体数目异常 是由于染色体在减数分裂或有丝分裂时不分离,而使 46 条染色体固有数目增加或减少。如果是整个染色体组增减,产生整倍体变异,含有 3 个或 3 个以上染色体组的细胞称多倍体(polyploid),按多倍体的染色体组数,可称为三倍体(69,XXX、69,XXY)和四倍体(92,XXXX、92,XXYY)。多倍体多在胚胎期死亡而流产,临床上罕见。如果是个别染色体的增减,产生非整倍体变异,称非整倍体(aneuploid)。临床上常见的是在二倍体基础上,少数染色体的增加形成超二倍体(hyperdiploid),或减少形成亚二倍体(hypodiploid)。亚二倍体中比二倍体染色体数(2n)少一条染色体,称染色体为单体(monosomy),由于基因组的严重失衡,机体难以存活。染色体单体生存的唯一例证是 Turner 综合征,核型为 45,X。超二倍体中比二倍体染色体数增加一条染色体,称染色体为三体(trisomy),21- 三体是最常见的染色体数目畸变类型。

如果同一个体的细胞存在两种不同的染色体核型,即体内存在两种或两种以上的细胞系,称为嵌合体(mosaic)。嵌合体的临床表型不但与异常核型的嵌合比例有关,还与异常核型在不同组织中的分布有关。一般来讲,体内正常二倍体细胞所占比例越大,临床症状越轻。

2. 染色体结构异常 是由于各种原因造成染色体断裂所致,断裂后断端富有黏着性,能与其他断端再结合,发生结构重排而导致缺失、倒位、易位、等臂、环形染色体等改变。根据遗传物质是否丢失,染色体结构异常可以分为平衡性与非平衡性两类。如果染色体携带的遗传物质没有增减,而只是位置或者顺序发生了改变,这种异常称为平衡性结构异常。常见的平衡性结构异常如染色体平衡易位(balanced translocation)、臂间倒位(pericentric inversion)、臂内倒位(paracentric inversion)等。平衡性结构异常携带者本人通常没有临床表型,但是由于会生成异常配子,因此这些携带者在生育后代过程中更容易发生不孕、流产,并且可能生育患有染色体病的后代。如果染色体携带的遗传物质发生了增减,这种染色体结构异常就是非平衡的,通常将直接导致染色体病的发生。

【染色体畸变的原因】

能导致染色体畸变的原因见表 8-2。

笔记

表 8-2 能导致染色体畸变的原因

染色体畸变的原因	描 述
1. 物理因素	X 线放射线和电离辐射能诱发染色体畸变，畸变率随射线剂量的增高而增高，孕母接触放射线后，其子代发生染色体畸变的危险性增高
2. 化学因素	许多化学药物（如抗代谢药物、抗癫痫药物等）和农药、毒物（如苯、甲苯、砷等）可致染色体畸变增加
3. 生物因素	一些病毒例如弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒的感染可引起胎儿染色体断裂
4. 孕妇年龄	高龄孕妇在形成卵子过程中发生染色体不分离的概率明显上升，因此高龄孕妇生育唐氏综合征等染色体数目异常患儿的风险较高
5. 遗传因素	染色体异常的父母可能传给下一代，最明显的例子是一些平衡易位的携带者

【染色体病的临床特征】

1. 常染色体病 即常染色体数目异常或结构异常所产生的综合征，其共同的特征为：①生长发育迟缓；②智能发育落后；③多发性先天性畸形：内脏畸形、骨骼畸形、特殊面容、皮肤纹理改变。最常见的是唐氏综合征，其次是 18- 三体综合征、13- 三体综合征及 5P- 综合征等。

2. 性染色体病 即性染色体 X 或 Y 数目异常或结构的畸变。一般没有常染色体病严重，常伴有性征发育障碍或异常，最常见的是 Turner 综合征、Klinefelter 综合征，其次尚有 XYY、多 X 等综合征。

【染色体核型分析的指征】

在临床上，若患者出现以下情况则需考虑进行染色体核型分析：①怀疑患有染色体病者；②有多种先天性畸形；③有明显生长发育障碍或智能发育障碍；④性发育异常或不全；⑤原发性不孕或多次自然流产史；⑥有染色体畸变家族史等。

一、唐氏综合征

唐氏综合征，又称 21- 三体综合征，以前也称先天愚型，是人类最早被确定的染色体病，在活产婴儿中发生率约为 1∶1000~1∶600，母亲年龄越大，发生率越高。

【遗传学基础】

细胞遗传学特征是第 21 号染色体呈三体征（trisomy 21），其发生主要是由于亲代之一的生殖细胞在减数分裂形成配子时，或受精卵在有丝分裂时，21 号染色体发生不分离，胚胎体细胞内存在一条额外的 21 号染色体。

【临床表现】

本病主要特征为智能落后、特殊面容和生长发育迟缓，并可伴有多种畸形。临床表现的严重程度随异常细胞核型所占百分比而异。

1. 特殊面容 出生时即有明显的特殊面容（图 8-1），表情呆滞。眼裂小、眼距宽、双眼外眦上斜，可有内眦赘皮，鼻梁低平、外耳小、硬腭窄小，常张口伸舌，流涎多，头小而圆，前囟大且关闭延迟，颈短而宽，常呈嗜睡和喂养困难。



图 8-1 唐氏综合征患儿面容

2. 智能落后 这是本病最突出、最严重的临床表现。绝大部分患儿都有不同程度的智能发育障碍，随年龄的增长日益明显。嵌合体型患儿临床表现因嵌合比例以及 21 号染色体三体细胞在中枢神经中的分布不同而有很大差异。其行为动作倾向于定型化，抽象思维能力受损最大。

3. 生长发育迟缓 患儿出生的身长和体重均较正常儿低，生后体格发育、动作发育均迟缓，

笔记

身材矮小，骨龄落后于实际年龄，出牙迟且顺序异常；四肢短，韧带松弛，关节可过度弯曲；肌张力低下，腹膨隆，可伴有脐疝；手指粗短，小指尤短，中间指骨短宽，且向内弯曲。

4. 伴发畸形 部分男孩可有隐睾，成年后大多无生育能力。女孩无月经，仅少数可有生育能力。约 50% 的患儿伴有先天性心脏病，其次是消化道畸形。先天性甲状腺功能减退症和急性淋巴细胞白血病的发生率明显高于正常人群，免疫功能低下，易患感染性疾病。如存活至成人期，则常在 30 岁以后即出现老年性痴呆症状。

5. 皮纹特点 手掌出现猿线（俗称通贯手），轴三角的 atd 角度一般大于 45°，第 4、5 指桡箕增多。

【实验室检查】

1. 细胞遗传学检查 根据核型分析可分为三型：

(1) 标准型：约占患儿总数的 95% 左右，患儿体细胞染色体为 47 条，有一条额外的 21 号染色体，核型为 47，XX（或 XY），+21。

(2) 易位型：约占 2.5%~5%，染色体总数为 46 条，其中一条是额外的 21 号染色体的长臂与一条近端着丝粒染色体长臂形成的易位染色体，即发生于近着丝粒染色体的相互易位，称罗伯逊易位（Robertsonian translocation），亦称着丝粒融合。易位染色体以 13 号与 14 号染色体最为多见。如 14 号染色体与 21 号染色体罗伯逊易位导致 21- 三体，例如 46，XY，der（14；21）（q10；q10），+21。

(3) 嵌合体型：此型约占 2%~4%，由于受精卵在早期分裂过程中发生了 21 号染色体不分离，患儿体内存在两种细胞系，一种为正常细胞，一种为 21- 三体细胞，形成嵌合体，其核型为 46，XY（或 XX）/47，XY（或 XX），+21。此型患儿临床表现的严重程度与正常细胞所占百分比有关。

2. 荧光原位杂交 以 21 号染色体的相应部位序列作为探针，与外周血中的淋巴细胞或羊水细胞进行杂交，可快速、准确的进行诊断。在本病患者的细胞中呈现 3 个 21 号染色体的荧光信号。

【诊断和鉴别诊断】

典型病例根据特殊面容、智能与生长发育落后、皮纹特点等不难作出临床诊断，但应进行染色体核型分析以确诊。新生儿或症状不典型者更需进行核型分析确诊。

本病应与先天性甲状腺功能减退症鉴别，后者有颜面黏液性水肿、头发干燥、皮肤粗糙、喂养困难、便秘、腹胀等症状，可测血清 TSH、T_4 和染色体核型分析进行鉴别。

【遗传咨询】

标准型唐氏综合征的再发风险为 1%，母亲年龄越大，风险率越高，>35 岁者发病率明显上升。在易位型中，再发风险为 4%~10%。但如父母一方为 21 号染色体与 21 号染色体罗伯逊易位携带者，将无法生育染色体正常的孩子，因为他们的后代或者是 21 单体，无法存活到出生，或者是易位型唐氏综合征患者。对于生育过唐氏综合征患儿的孕妇以及其他高危孕妇（如高龄孕妇），应在怀孕期间进行羊水染色体检查，预防唐氏综合征患儿的出生。

【产前筛查】

唐氏筛查（血清学筛查）是目前被普遍接受的孕期筛查方法。唐氏筛查测定孕妇血清中 β-绒毛膜促性腺激素（β-HCG）、甲胎蛋白（AFP）、游离雌三醇（FE_3），根据孕妇检测此三项值的结果并结合孕妇年龄，计算出本病的危险度，将孕妇区分为高危与低危两类。对于高危孕妇进一步进行羊水穿刺作出最终诊断。唐氏筛查的优点是接受度高，只需采血一次即可完成。但是它具有假阳性率高与漏检率高的缺点。目前正在逐渐发展一些新的无创筛查技术。最新的研究表明，采用高通量测序的无创检测技术能够将检出率提高到 99% 的水平，并且将假阳性率降低到 1% 以内。

【治疗】

笔记

目前尚无有效治疗方法。要采用综合措施，包括医疗和社会服务，对患者进行长期耐心的

教育。要训练弱智儿掌握一定的工作技能。对患儿宜注意预防感染，如伴有先天性心脏病、胃肠道或其他畸形，可考虑手术矫治。

二、先天性卵巢发育不全综合征

本病由 Turner 医师于 1938 年首先报道，故称为 Turner 综合征（TS）。1959 年证实该病因性染色体 X 呈单体性所致。TS 在活产女婴中约占 0.4‰，该病是人类唯一能生存的单体综合征。

【遗传学基础】

本病由于细胞内 X 染色体缺失或结构发生改变所致，可能的机制为：①亲代生殖细胞的减数分裂发生不分离。②在有丝分裂过程中 X 染色体的部分丢失。患者染色体核型有单体型、嵌合型及结构变异型，其中以 X 染色体单体型最为常见（可占 95%）。结构变异型包括长臂等臂 X 染色体、短臂或长臂部分缺失，少数病例存在 Y 染色体片段或来源不明的染色体。

【临床表现】

患者多因身材矮小、青春期无性征发育、原发性闭经等而就诊。

典型的 TS 患者在新生儿时期可见颈后皮肤过度折叠以及手、足背发生水肿等特异性症状。

儿童期常见于 3 岁后身高增长缓慢，生长速率明显下降，大多低于 -3SD，青春期无生长加速，成年期身高约 135~140cm。颈短，50% 有颈蹼，后发际低，两乳头距离增宽，随年龄增长乳晕色素变深。皮肤多痣，有肘外翻。青春期无性征发育，原发性闭经，外生殖器呈幼稚型，不育。患者常伴有其他先天性畸形，如主动脉缩窄、肾脏畸形（马蹄肾、易位肾等）、指（趾）甲发育不良，第 4、5 掌骨较短等。智力正常或稍低。

【实验室检查】

1. 染色体核型分析　TS 的异常核型有以下类型：

(1) 单体型：45，X 是最多见的一种，约占 60%。这种核型的个体绝大部分在妊娠早期自然流产，其余存活的个体具有典型的临床症状。

(2) 嵌合型：嵌合型 Turner 综合征可以是 45，X 与正常核型的嵌合（45，X/46，XX），也可以是 45，X 与其他异常核型的嵌合（如 45，X/47，XXX），约占该病的 25%。细胞类型以 46，XX 为主的个体临床症状较轻，约 20% 的患者可有月经来潮，部分有生育能力。若患者以 45，X 细胞为主，其表型与单体型相似。

(3) X 染色体结构异常：X 染色体结构异常也可能导致 Turner 综合征，其中短臂或者长臂的整臂缺失相对多见，但是也可能发生部分片段的丢失。如 46，X，del（X）（p12）代表 X 染色体短臂 1 区 2 带以远的片段丢失。在临床上还经常可以看到一些特殊的 X 染色体结构异常，如 X 染色体长臂等臂染色体。同时，各类 X 染色体结构异常与 45，X 的嵌合核型也很多见。

2. 内分泌激素检查　垂体促性腺激素黄体生成素（LH）、卵泡刺激素（FSH）明显升高，E_2 降低，提示卵巢功能衰竭。部分患者血清生长激素（GH）激发峰值降低、血清类胰岛素样生长因子 -1（IGF-1）低下。

3. B 超检查　显示子宫、卵巢发育不良，严重者呈纤维条索状。

【治疗】

本病的治疗包括改善其成人期最终身高、促进性征发育、辅助生殖技术、社会心理治疗及相关疾病防治。

1. 矮身材的治疗　治疗目的在于提高患者的生长速率，改善成年身高。重组人生长激素对 TS 患儿身高改善有一定作用，明确诊断后每晚临睡前皮下注射 0.15U/kg。影响 GH 疗效的因素包括开始治疗的年龄及骨龄、GH 用药剂量及疗程、遗传靶身高、雌激素替代治疗的时间等。

2. 雌激素替代治疗　在青春期可用雌激素进行替代治疗，一般从 12~14 岁开始，先用小剂量治疗 6~12 个月，逐步增加到成年人替代治疗剂量，以促使乳房及外阴发育。2 年后可进行周

笔记

期性的雌激素－孕激素治疗（人工周期治疗），有助于患者的第二性征发育。由于性激素具有促进骨骺愈合、限制骨骼生长的作用，故在青春期前慎用。极少数嵌合型患者可能有生育能力，但其流产或者死胎率极高，30% 的后代有染色体畸变。

三、先天性睾丸发育不全综合征

先天性睾丸发育不全综合征，又称 Klinefelter 综合征，是一种发病率较高的性染色体疾病，由于性染色体异常，导致睾丸发育不全和不育。是男性不育的常见原因之一。

【临床表现】

男性表型，体格较瘦长，身材较高，指间距大于身高。乳房女性化约占 40%。青春期发育常延缓，由于无精子，一般不能生育（偶有例外）。体检发现男性第二性征不明显，无胡须、无喉结，皮肤白皙，睾丸小，阴茎亦小，阴毛发育差。智商水平处于正常范围内，能够正常学习并且适应社会工作，但是患者人群的平均智商较正常人群低 10~15 分左右。

【实验室检查】

1. 外周血细胞染色体核型分析 该病性染色体标准型为三体型 47，XXY，也可有性染色体四体型或者五体型，例如 48，XXXY；48，XXYY；49，XXXXY；49，XXXYY。

2. 生化检验 患者血清中睾酮降低，垂体促性腺激素黄体生成素（LH）、卵泡刺激素（FSH）升高。

3. 其他检验 患者精液中一般无精子生成，病理检查见曲细精管玻璃样变，其睾丸间质细胞（Leydig 细胞）虽有增生，但内分泌活力不足。

【治疗】

本病患者一般因青春期不发动而被诊断，也有部分患者因婚后不育而被确诊。如能早期发现，患者自 11~12 岁开始应进行雄激素治疗。一般可采用长效睾酮制剂，如庚酸睾酮治疗，开始每次肌内注射 50mg，每 3 周 1 次，每隔 6~9 个月增加剂量 50mg，直至达到成人剂量（每 3 周 200mg）。

第三节 遗传代谢病

遗传代谢病（inborn errors of metabolism，IEM）是遗传性生化代谢缺陷的总称，是由于基因突变，引起蛋白质分子在结构和功能上发生改变，导致酶、受体、载体等的缺陷，使机体的生化反应和代谢出现异常，反应底物或者中间代谢产物在体内大量蓄积，引起一系列临床表现的一大类疾病。

遗传代谢病种类繁多，目前已达数千种，常见有 400~500 种，单一病种患病率较低，但是总体发病率较高、危害严重，是临床的疑难杂症。患者若得不到及时诊治，常可致残，甚至危及生命，给社会和家庭带来沉重负担。

【遗传代谢病的分类】

遗传代谢病可根据先天性缺陷所累及的生化物质进行分类，见表 8-3。约 80% 以上属常染色体隐性遗传，其余为 X 连锁遗传、常染色体显性或者线粒体遗传等。

表 8-3 遗传代谢病的分类及主要疾病

氨基酸代谢病
苯丙酮尿症、枫糖尿病、同型胱氨酸血症、高甲硫氨酸血症、白化病、尿黑酸症、酪氨酸血症、高鸟氨酸血症、瓜氨酸血症、精氨酸酶缺乏症等
碳水化合物代谢病
半乳糖血症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、果糖不耐受症、糖原贮积症、磷酸烯醇丙酮酸羧化酶缺陷等

笔记

续表

脂肪酸氧化障碍
肉碱转运障碍、肉碱棕榈酰转移酶缺乏症、短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症
尿素循环障碍及高氨血症
氨甲酰磷酸合成酶缺陷、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷、瓜氨酸血症、精氨酸琥珀酸血症、精氨酸血症、N-乙酰谷氨酸合成酶缺陷等
有机酸代谢病
甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸血症、多种辅酶A羧化酶缺乏症、戊二酸血症等
溶酶体贮积症
戈谢病、黏多糖病、GM_1 神经节苷脂贮积症、尼曼-皮克病等
线粒体代谢异常
Leigh综合征、Kearns-Sayre综合征、MELAS综合征等
核酸代谢异常
着色性干皮病、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺陷症
金属元素代谢异常
肝豆状核变性（Wilson病）、Menkes病
内分泌代谢异常
先天性肾上腺皮质增生症（21-羟化酶缺乏症、11-羟化酶缺乏症、17-羟化酶缺乏症等）
其他
卟啉病、1-抗胰蛋白酶缺乏症、囊性纤维变性、葡萄糖醛酸转移酶缺乏症等

【遗传代谢病的发病机制】

由于基因突变，导致蛋白酶功能降低。蛋白酶的生理功能是催化底物转变为产物，因此几乎所有因酶代谢缺陷所引起的病理改变都直接或间接地与底物的堆积、产物的缺乏有关，在病理情况下堆积的底物常常循旁路代谢途径产生大量旁路代谢产物，也可造成病理性损害。例如在苯丙酮尿症时，苯丙氨酸羟化酶缺乏，导致底物苯丙氨酸增高，代谢旁路加强，代谢产物苯乙酸、苯乳酸增高，这些物质能造成神经系统的损害。在21-羟化酶缺乏时，造成产物皮质醇、醛固酮缺乏，导致临床水、电解质紊乱和休克，旁路代谢加强后产生的雄激素使女性男性化和男性性早熟。这是基因突变导致遗传代谢病发病的基本机制。当然，在不同的疾病类型中，常以某一种因素，或底物堆积，或产物缺乏，或旁路代谢产物产生为主，或者多种因素协同产生病理损害。

【遗传代谢病常见的症状与体征】

遗传代谢病可在新生儿期、婴幼儿期、儿童期、青少年期，甚至成人期发病，其临床表现有急性危象期、缓解期和缓慢进展期，急性症状和检验异常包括急性代谢性脑病、高氨血症、代谢性酸中毒、低血糖等，随年龄不同而有差异，全身各器官均可受累，以神经系统以及消化系统的表现较为突出，有些有容貌异常，毛发、皮肤色素改变。部分遗传代谢病的临床表现见表8-4。

表8-4　遗传代谢病的主要临床表现

喂养困难、食欲差、体重不增	黄疸、皮肤病变、毛发异常
嗜睡、惊厥、昏迷、肌张力异常	脱水、持续呕吐、电解质异常
呼吸困难、酸中毒、过度换气	特殊尿味、汗味
骨骼畸形、特殊面容	智能落后、发育倒退

笔记

【遗传代谢病的诊断】

遗传代谢病的诊断依赖实验室检查,尿甲苯胺蓝试验可以对某些疾病进行初步筛查。血、尿常规分析、生化检测,如血糖、血气分析,肝功能、心肌酶谱以及胆红素、血氨、乳酸、酮体、丙酮酸、肌酐、尿素、电解质、钙、磷测定,有助于对遗传代谢病作出初步的判断或者缩小诊断范围。

遗传代谢病的确诊需根据疾病进行特异性底物、产物或者中间代谢物的测定。串联质谱技术(tandem mass spectrometry,MS/MS)已成为遗传代谢病的常规诊断工具,能对微量血标本一次进行30多种氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢性疾病的检测(表8-5)。气相色谱-质谱技术(gas chromatography mass spectrometry,GC/MS)对有机酸尿症和某些疾病的诊断有重要意义。酶学测定对酶活性降低的遗传代谢病诊断有重要价值,基因诊断对所有遗传性疾病的最终诊断和分型非常重要。对于怀疑遗传代谢病濒临死亡的婴儿,应留取适当的血液和尿液标本,以便进行分析,明确病因,为遗传咨询和产前诊断提供依据。

表8-5 串联质谱技术检测的部分遗传代谢病

1. 氨基酸代谢病	高苯丙氨酸血症(苯丙酮尿症和四氢生物蝶呤缺乏症)、枫糖尿病、氨甲酰磷酸合成酶缺乏症、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症、瓜氨酸血症、精氨琥珀酸尿症、精氨酸血症、高鸟氨酸血症、同型半胱氨酸尿症、高甲硫氨酸血症、酪氨酸血症、非酮性高甘氨酸血症等
2. 有机酸血症	甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸血症、戊二酸血症、3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症、生物素酶缺乏症、全羧化酶合成酶缺乏症、β-酮硫解酶缺乏症、丙二酸血症、2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症等
3. 脂肪酸氧化障碍疾病	肉碱转运障碍、肉碱棕榈酰转移酶缺乏症、肉碱/酰基肉碱移位酶缺乏症、短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、2,4-二烯酰辅酶A脱氢酶缺乏症等

遗传代谢病是终生性疾病,然而由于环境的变化,例如药物治疗、饮食、疾病、应激状态等,可以使机体代谢发生波动(加重或者减轻),另外,心、肝、肾功能异常或者服用药物也可导致代谢改变,所以对代谢异常的判断需密切结合临床分析,并且经过多次验证。酶活性测定和基因突变检测更为可靠,诊断价值更高。

一、苯丙酮尿症

苯丙酮尿症(phenylketonuria,PKU)是一种常染色体隐性遗传疾病,因苯丙氨酸羟化酶基因突变导致酶活性降低,苯丙氨酸及其代谢产物在体内蓄积导致疾病。PKU是先天性氨基酸代谢障碍中最为常见的一种,临床有智力发育落后,皮肤、毛发色素浅淡和鼠尿臭味。本病发病率具有种族和地域差异,我国的发病率约为1∶11 000。

【发病机制】

苯丙氨酸(phenylalanine,Phe)是人体必需氨基酸,食入体内的Phe一部分用于蛋白质的合成,一部分通过苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase)作用转变为酪氨酸,仅有少量的Phe经过次要代谢途径,在转氨酶的作用下转变成苯丙酮酸,其代谢途径见图8-2。

由于患儿苯丙氨酸羟化酶活性降低,不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸,导致苯丙氨酸在血液、脑脊液及组织中的浓度极度增高,通过旁路代谢产生大量苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯乙酸,高浓度的Phe及其代谢物导致脑损伤。

人类苯丙氨酸羟化酶基因位于第12号染色体上(12q22-12q24),基因全长约90kb,有13个外显子和12个内含子,成熟的mRNA约2.4kb,编码451个氨基酸。通过对PKU患者进行基因分析,在中国人群中已发现了100种以上不同基因突变类型。

笔记

苯丙氨酸的代谢,除了需要苯丙氨酸羟化酶的作用外,还必须要有辅酶四氢生物蝶呤

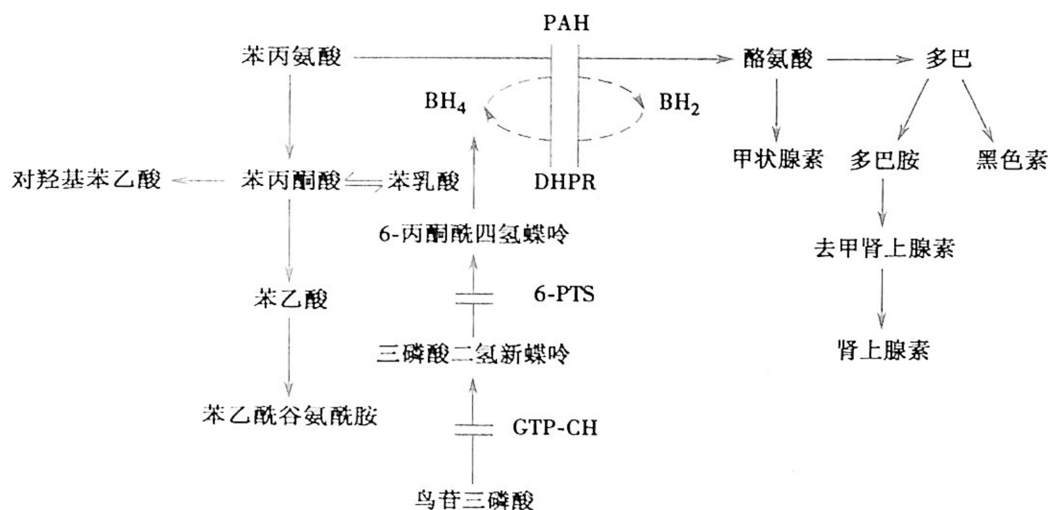


图 8-2 苯丙氨酸主要代谢途径

(tetrabiopterin，BH_4)的参与，人体内的 BH_4 来源于三磷酸鸟苷(GTP)，在其合成和再生途径中必须经过三磷酸鸟苷环化水解酶(GTP-CH)、6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶(PTPS)和二氢生物蝶啶还原酶(DHPR)的催化。PAH、GTP-CH、PTPS、DHPR 等酶的编码基因缺陷都可造成相关酶的活性降低，导致血苯丙氨酸升高。BH_4 是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等芳香族氨基酸在催化过程中所必需的共同辅酶，缺乏时不仅苯丙氨酸不能氧化成酪氨酸，而且造成多巴胺、5-羟色胺等重要神经递质的合成受阻，进一步加重了神经系统的功能损害。根据统计，我国的高苯丙氨酸血症，大多数为 PKU，约 10%~15% 为 BH_4 缺乏症，后者以 PTPS 缺乏症最为常见。

【临床表现】

患儿出生时正常，通常在 3~6 个月时开始出现症状，1 岁时症状明显，表现为：

1. 神经系统 智力发育落后最为突出，智商常低于正常。有行为异常，如兴奋不安、忧郁、多动、孤僻等。可有癫痫小发作，少数呈现肌张力增高和腱反射亢进。

2. 皮肤 患儿在出生数月后因黑色素合成不足，头发由黑变黄，皮肤白皙。皮肤湿疹较常见。

3. 体味 由于尿液和汗液中排出较多苯乙酸，可有明显鼠尿臭味。

【实验室检查】

1. 新生儿疾病筛查 新生儿哺乳 3~7 天，针刺足跟采集外周血，滴于专用采血滤纸上，晾干后即寄送至筛查实验室，进行苯丙氨酸浓度测定。如 Phe 浓度大于切割值，应进行进一步检查和确诊。

2. 苯丙氨酸浓度测定 正常浓度 <120μmol/L(2mg/dl)，经典型 PKU>1200μmol/L，中度 PKU>360μmol/L~<1200μmol/L，轻度 HPA>120μmol/L~≤360μmol/L

3. 尿蝶呤图谱分析 主要用于 BH_4 缺乏症的鉴别诊断。尿蝶呤谱采用高压液相(HPLC)分析尿中新蝶呤(N)和生物蝶呤(B)。如因 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶缺乏所致的 BH_4 缺乏症，尿中新蝶呤明显增加，生物蝶呤极低，N/B 增高，比值(B/B+N%)多 <5%。尿蝶呤图谱分析显示异常者需进一步确诊。

4. DHPR 活性测定 二氢生物蝶啶还原酶缺乏症时该酶活性明显降低。

5. DNA 分析 目前对苯丙氨酸羟化酶、6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶、二氢生物蝶啶还原酶等基因缺陷都可用 DNA 分析方法进行基因突变检测，进行基因诊断和产前诊断。

【诊断】

根据智力落后、头发由黑变黄，特殊体味和血苯丙氨酸升高，排除四氢生物蝶呤缺乏症就可以确诊。

笔记

【治疗】

1. 疾病一旦确诊，应立即治疗。开始治疗的年龄越小，预后越好。

2. 患儿主要采用低苯丙氨酸配方奶治疗，待血苯丙氨酸浓度降至理想浓度时（表 8-6），可逐渐少量添加天然饮食，其中首选母乳，因母乳中血苯丙氨酸含量仅为牛奶的 1/3。较大婴儿及儿童可加入牛奶、粥、面、蛋等，添加食品应以低蛋白、低苯丙氨酸为原则，其量和次数依据血苯丙氨酸浓度而定。Phe 浓度过高或者过低都将影响生长发育。

表 8-6 不同年龄血苯丙氨酸理想控制范围

年龄	血苯丙氨酸浓度（μmol/L）	年龄	血苯丙氨酸浓度（μmol/L）
0~3 岁	120~240	12~16 岁	180~600
3~9 岁	180~360	>16 岁	180~900
9~12 岁	180~480		

3. 由于每个患儿对苯丙氨酸的耐受量不同，故在饮食治疗中，仍需定期测定血苯丙氨酸浓度，根据患儿具体情况调整食谱，避免苯丙氨酸增高或者缺乏。低苯丙氨酸饮食治疗至少持续到青春期。终生治疗对患者更有益。

4. 成年女性患者在怀孕前应重新开始饮食控制，血苯丙氨酸应控制在 120~360μmol/L，直至分娩，避免母亲高苯丙氨酸血症影响胎儿。

5. 对有本病家族史的夫妇及先证者可进行 DNA 分析，再生育时进行遗传咨询和产前基因诊断。

6. 对诊断为 BH_4 缺乏症的患者，需补充 BH_4、5- 羟色胺和 L-DOPA，二氢生物蝶啶还原酶缺乏症采用饮食限制苯丙氨酸摄入、5- 羟色胺和 L-DOPA 及四氢叶酸治疗。

二、肝豆状核变性

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration）又称 Wilson 病，是一种常染色体隐性遗传性疾病，因 P 型 ATP7B 基因异常，导致铜在体内贮积。临床上以肝硬化、眼角膜 K-F 环和锥体外系三大表现为特征。发病率约为 1∶30 000。

【发病机制】

铜（Cu）是人体所必需的微量元素之一，是体内氧化还原酶的辅助因子。肝脏是进行铜代谢的主要器官，铜蓝蛋白由肝细胞合成。铜的摄入主要来源于食物，以 Cu^{2+} 的形式参与代谢。细胞膜内外 Cu^{2+} 的转运体是 P 型 ATP 酶，即 ATP7A 和 ATP7B 两种酶。ATP7A 酶将主动吸收的铜与血中的蛋白结合，运至肝脏进一步代谢，缺乏 ATP7A 酶将导致铜缺乏，即 Menkes 病。ATP7B 酶主要将 Cu^{2+} 递交给铜蓝蛋白并使多余的铜经胆汁排泄。肝豆状核变性主要因 ATP7B 基因突变，铜蓝蛋白和铜氧化酶活性降低，铜自胆汁中排出锐减，但由于患者肠道吸收铜的功能正常，因此大量铜贮积在体内重要脏器组织，影响细胞的正常功能。

ATP7B 基因定位于染色体 13q14.3-21.1 区域，含 21 个外显子，cDNA 全长约 7.5kb，编码 1411 个氨基酸。目前已经发现各种类型的 ATP7B 基因突变达 150 种以上。ATP7B 基因突变类型在不同种族地区存在明显差异，中国人的突变以外显子 8 较高，其中 R778L 突变最常见。

【临床表现】

从出生开始到发病前为无症状期，随着体内铜沉积量的增加，患儿逐渐出现器官受损症状，以 5~12 岁发病最多见，少数儿童在入托体检时发现肝功能异常而被诊断。

临床表现以肝脏损害最常见，可呈慢性或者急性发病。肝脏表现轻重不一，可表现有肝硬化、慢性活动性肝炎、急性或亚急性肝炎和爆发型肝炎等，有时初诊就发现有肝硬化。严重者出现肝、脾质地坚硬，腹腔积液、食管静脉曲张、脾功能亢进、出血倾向和肝功能不全的表现。

笔记

神经系统的症状也较为常见，较多在10岁以后出现，症状轻时不易发现，当家长察觉时疾病已进入中后期，患者可出现程度不等的锥体外系症状，如腱反射亢进、病理反射等，有肌张力改变、精细动作困难、肢体震颤、面无表情、构音及书写困难等。

其他伴发的症状可有溶血性贫血、血尿或蛋白尿、精神心理异常等。

眼角膜早期可正常，晚期患者在眼角膜出现K-F环。

【实验室检查】

1. 血清铜蓝蛋白　小儿正常含量为200~400mg/L，患者通常低于200mg/L。

2. 血清铜氧化酶活性　铜氧化酶吸光度正常值为0.17~0.57，患者明显降低。

3. 24小时尿铜排出量增高　正常<40μg，患儿可高达100~1000μg，伴有血铜浓度降低。

4. K-F环检查　在角膜边缘可见呈棕灰、棕绿或棕黄色的色素环，色素环宽约1~3mm。K-F环自角膜上缘开始出现，然后成为环状。早期需在眼科裂隙灯下检查，以后肉眼亦可见到。

【诊断】

根据肝脏和神经系统症状、体征和实验室检查结果，特别是角膜K-F环阳性，血清铜蓝蛋白低于200mg/L，铜氧化酶吸光度低于0.17可确立诊断。

【治疗】

治疗目的是防止或减少铜在组织内蓄积，患者应终身治疗。开始治疗越早，预后越好。早期治疗可使症状消失。

1. 促进铜排泄的药物　主要有青霉胺（penicillamine），从小剂量开始，逐步增加，最大剂量为每日20mg/kg，每日2~3次饭前半小时口服。首次服用应进行青霉素皮内试验，阴性才能使用，阳性者酌情脱敏试验后服用。青霉胺还可引起维生素B_6缺乏，每日应补充维生素B_6 10~20mg，每日3次。服用青霉胺期间应定期检查血、尿常规和24小时尿铜等的变化。

2. 减少铜吸收的药物　常用锌制剂，服后大便排铜增加，减少体内铜的蓄积。常用制剂为硫酸锌，儿童用量为每次0.1~0.2g，每日2~3次口服。年长儿可增至每次0.3g，每日3次。服药后1小时内禁食以免影响锌的吸收。重症患者不宜首选锌制剂。

青霉胺与锌盐联合治疗可减少青霉胺的用量，青霉胺每日7~10mg/kg，4~6个月后可用锌盐维持治疗。轻症者单用锌盐也可改善症状。两药合用时最好间隔2~3小时，以免影响疗效。

3. 低铜饮食　避免食用含铜量高的食物，如肝、贝壳类、蘑菇、蚕豆、豌豆、玉米和巧克力等。

三、糖原贮积症

糖原贮积症（glycogen storage disease，GSD）是一组由于先天性酶缺陷所造成的糖原代谢障碍性疾病。这类疾病的共同生化特征是糖原代谢异常，多数疾病可见到糖原在肝脏、肌肉、肾脏等组织中储积量增加。根据临床表现和受累器官分为肝糖原贮积症和肌糖原贮积症。

GSD依其所缺陷的酶可分为12型，多数属分解代谢上的缺陷，使糖原异常堆积。除GSD Ⅸb型为X连锁隐性遗传外，其余都是常染色体隐性遗传性疾病。表8-7为部分糖原贮积症的酶缺陷与主要临床表现。

表8-7　部分糖原贮积症的酶缺陷和主要临床表现

型号和病名	酶缺陷	主要临床表现
0型	糖原合成酶	酮症低血糖
Ⅰa型 Von Gierke病	葡萄糖-6-磷酸酶	矮小、肝肿大、低血糖
Ⅱ型 Pompe病	α-1，4-葡萄糖苷酶	肌张力低下、肥厚型心肌病、心脏扩大
Ⅲ型 Cori病	脱支酶	低血糖、惊厥、肝肿大
Ⅳ型 Andersen病	分支酶	肝肿大、进行性肝硬化

笔记

续表

型号和病名	酶缺陷	主要临床表现
Ⅴ型 McArdle 病	肌磷酸化酶	疼痛性肌痉挛、血红蛋白尿
Ⅵ型 Hers 病	肝磷酸化酶	轻度低血糖、生长迟缓、肝肿大
Ⅶ型 Tarui 病	肌磷酸果糖激酶	肌痉挛、肌红蛋白尿
Ⅸ型	肝磷酸化酶激酶	肝肿大

糖原贮积症Ⅰa 型

【发病机制】

糖原贮积症Ⅰa 型是由于葡萄糖 -6- 磷酸酶（G6PC）基因缺陷所致的常染色体隐性遗传性疾病，是肝糖原贮积症最常见的类型，G6PC 基因位于 17 号染色体长臂 2 区 1 带，约有 12.5kb，包含 5 个外显子。葡萄糖 -6- 磷酸酶为细胞内质网膜蛋白，包含 357 个氨基酸。迄今为止该基因编码区已发现 100 余种突变。不同种族和不同地区的人群有不同的突变热点。活产儿发病率为 1/100 000。

【临床表现】

临床表现轻重不一，重者可表现为新生儿低血糖和乳酸酸中毒；但更多表现为婴儿期肝肿大、生长落后、身材矮小、鼻出血、大便次数多，少数可出现低血糖惊厥。智力发育多正常。一些患儿尽管血糖很低，但无明显低血糖症状，往往因肝肿大就诊。患儿多有娃娃脸表现，四肢相对瘦弱，特异性生化改变有低血糖、乳酸酸中毒、高尿酸和高血脂及肝酶升高，B 超常有肝肾增大。由于高乳酸血症，患儿可出现骨质疏松。长期并发症中肝腺瘤和进行性肾功能不全最为突出。

【实验室检查】

1. **生化异常** 低血糖、酸中毒，血乳酸、血脂及尿酸升高，肝功能异常。

2. **口服糖耐量试验** 空腹测定血糖和血乳酸，给予葡萄糖 2g/kg（最多 50g）口服，服糖后 30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟、180 分钟测定血糖和血乳酸，正常时血乳酸升高不超过 20%。血乳酸明显下降提示 GSD Ⅰa 型。

3. **胰高血糖素刺激试验** 空腹和餐后 2 小时肌内注射胰高血糖素 30~100g/kg，于注射后 15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟测定血糖。空腹刺激试验，正常时 45 分钟内血糖可升高超过 1.4mmol/L，而患者血糖无明显升高。餐后刺激试验，正常时可诱导餐后血糖进一步升高，而患者无此反应。

4. **肝组织活检** 可见 PAS 染色阳性物增多；电镜见胞浆糖原增多。

5. **外周血白细胞 DNA 分析** 进行基因诊断。

【诊断】

根据病史、体征和血生化检测结果可作出临床诊断，口服糖耐量试验或胰高血糖素刺激试验可辅助诊断。准确分型需进行基因诊断。

【治疗】

治疗的总目标是维持血糖正常，抑制低血糖所继发的各种代谢紊乱，延缓并发症的出现。

1. 在严重低血糖时，可静脉给予葡萄糖 0.5g/(kg·h)。

2. 饮食治疗 是治疗的重要手段，日间少量多次喂给碳水化合物食物和夜间使用鼻饲点滴葡萄糖[10mg/(kg·min]维持，以维持血糖 4~5mmol/L 为宜。1 岁后可用生玉米淀粉治疗，每 4~6 小时 1 次，每次 1.75~2.0g/kg。注意补充各种微量元素和矿物质。

四、黏多糖贮积症

黏多糖贮积症（mucopolysaccharidosis，MPS）是一组因黏多糖降解酶缺乏的疾病，使酸性黏

笔记

多糖不能完全降解，导致黏多糖积聚在机体不同组织，产生骨骼畸形、智能障碍、肝脾增大等一系列临床症状和体征。

【发病机制】

黏多糖是结缔组织细胞间的主要成分，广泛存在于各种细胞内。黏多糖是带负电荷的多聚物，重要的黏多糖有硫酸皮肤素（dermatan sulfate，DS）、硫酸肝素（heparan sulfate，HS）、硫酸角质素（keratan sulfate，KS）、硫酸软骨素（chondroitin sulfate，CS）、透明质酸（hyaluronic acid，HA）等，前3种是黏多糖贮积症的主要病理性黏多糖。这些黏多糖都是直链杂多糖，由不同的双糖单位连接而成，包括N-乙酰氨基已糖和糖醛酸或者已糖组成。每个氨基葡聚糖直链约由50~100个分子组成，许多直链又同时与一条蛋白质肽链结合，形成更大分子量的聚合体。结缔组织便是由这类聚合体所形成。多糖链的降解在溶酶体中进行，溶酶体含有许多种糖苷酶、硫酸酯酶和乙酸转移酶，不同的黏多糖需不同的溶酶体酶进行降解。已知有10种溶酶体酶参与其降解过程。其中任何一种酶的缺陷都会造成氨基葡聚糖链分解障碍，在溶酶体内积聚，尿中排出增加。患儿缺陷的酶活性常仅及正常人的1%~10%。

【临床表现】

1. 体格发育障碍 患者一般出生时正常，随年龄增大，临床症状逐渐明显，其共同特征是在出生1年后出现生长落后，主要表现为矮小、面容较丑陋、头大、鼻梁低平、鼻孔大、唇厚、前额和双颧突出、毛发多而发际低、颈短等。有的类型有角膜混浊。关节进行性畸变、胸廓畸形、脊柱后凸或侧凸、膝外翻、爪形手、早期出现肝脾肿大、耳聋、心脏增大等。

2. 智力发育落后 患儿神经精神发育在周岁后逐渐迟缓，除Ⅰ S、Ⅳ型和Ⅵ型外，患者都伴有智能落后。

黏多糖贮积症除Ⅱ型为X连锁隐性遗传外，其余均属常染色体隐性遗传性疾病。各型黏多糖贮积症的酶缺陷见表8-8。

表8-8 各型黏多糖贮积症的分型、酶的缺陷和临床特征

型别综合征名	酶缺陷	尿中排出	智能低下	丑陋面容	骨骼病变	肝脾肿大	心血管病变	眼病变	耳聋
Ⅰ H型 Hurler	α-L-艾杜糖酶	DS，HS	+++	+++	+++	++→+++	++→+++	+++	++
Ⅰ S型 Scheie	α-L-艾杜糖酶	DS，HS	–	+	+	+/–	+	+++	–
Ⅰ H/S型 Hurler-Scheie	α-L-艾杜糖酶	DS，HS	+	++	++	+	++	+++	+/–
Ⅱ型 Hunter	艾杜糖醛酸硫酸酯酶	DS，HS	+++	++	++→+++	++→+++	++→+++	+/–	++
ⅢA型* Sanfilippo A	类肝素N-硫酸酯酶	HS	+++	+	+	+→++	–	–	+
ⅣA型** Morquio A	半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶	KS，CS	–	+/–	+++	+/–	+	+	+
Ⅵ型 Maroteaux-Lamy	芳基硫酸酯酶	DS，HS	–	+++	+++	++	++	+++	+
Ⅶ型 Sly型	β-葡萄糖醛酸酶	HS，DS CS	+→++	++	++	++	+	+	–

注：*，ⅢB、ⅢC、ⅢD型分别为N乙酰-α-D氨基葡糖苷酶，乙酰辅酶A：α-氨基葡糖苷-N-乙酰转移酶，N-乙酰-α-D氨基葡糖苷-6-硫酸酯酶缺陷，临床上不易区别

**，ⅣB型为β-半乳糖苷酶缺陷，临床上不易区别

笔记

【实验室检查】

1. 尿黏多糖测定 通常用甲苯胺蓝法做定性试验，患者尿液呈阳性反应。醋酸纤维薄膜电泳可以区分尿中排出的黏多糖的种类，进行分型参考。

2. 骨骼X线检查 骨质较疏松，骨皮质变薄，颅骨增大，蝶鞍增大，脊柱后凸或侧凸，椎体呈楔形或扁平，胸、腰椎体前下缘呈鱼唇样前凸或呈鸟嘴突，肋骨脊柱端细小，胸骨端增宽，呈飘带状，掌骨短粗，基底变尖，指骨远端窄圆，腕骨骨化成熟延迟。

3. 酶学分析 根据白细胞或皮肤成纤维细胞中的特异性酶活性测定结果，可对黏多糖贮积症进行分型。

4. DNA分析 参与黏多糖代谢的各种酶的编码基因都已定位，并且在患者中发现了相应的基因突变，有条件可进行基因诊断。

【诊断】

1. 根据临床特殊面容和体征、X线表现以及尿黏多糖阳性，可以作出临床诊断，酶学分析可分型和确定诊断。

2. 家族史中有黏多糖贮积症患者，对早期诊断有帮助。

本病应与佝偻病、先天性甲状腺功能减退症、黏脂贮积症各型、甘露糖贮积症、GM_1神经节苷脂沉积病等鉴别，这些疾病临床表现与黏多糖贮积症相似，但尿中黏多糖排量不增加。

【治疗】

以往对各型黏多糖贮积症无病因治疗方法，近年基因工程生产的特异性酶的问世，使黏多糖贮积症的酶替代治疗开始在临床上应用，黏多糖贮积症Ⅰ型、Ⅵ型的酶替代治疗取得了较好的临床疗效。酶替代治疗对已有中枢神经系统症状者疗效差，原因是酶无法穿透血脑屏障，另一个问题是酶替代治疗目前价格极为昂贵，尚不能推广。

家庭如需生育第二胎，应进行遗传咨询及产前诊断。

五、甲基丙二酸血症

甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia，MMA）是一种常染色体隐性遗传性疾病，主要是由于甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷或其辅酶钴胺素（维生素B_{12}）代谢缺陷所致。国内新生儿疾病筛查统计的患病率约为1/34 000。

【发病机制】

正常情况下，甲基丙二酰辅酶A在甲基丙二酰辅酶A变位酶及腺苷钴胺素的作用下生成琥珀酰辅酶A，参与三羧酸循环。甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷或腺苷钴胺素代谢异常导致甲基丙二酸、丙酸、甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积，引起线粒体功能障碍，脑组织病理检查可见脑萎缩、神经元细胞凋亡、弥漫性神经胶质细胞增生、星形细胞变性、脑出血、苍白球坏死、髓鞘化延迟、丘脑及内囊细胞水肿、空泡形成等脑损伤改变。

根据酶缺陷类型，MMA分为甲基丙二酰辅酶A变位酶缺乏（mut型）和辅酶钴胺素代谢障碍两大类。甲基丙二酰辅酶A变位酶编码基因为MUT。辅酶钴胺素代谢障碍包括cblA、cblB、cblH、cblC、cblD和cblF等合成、代谢缺陷。mut、cblA、cblB及cblH缺陷型仅表现为甲基丙二酸血症，故称为单纯型甲基丙二酸血症。cblC、cblD和cblF缺陷型则表现为甲基丙二酸血症及同型半胱氨酸血症，故称为MMA合并同型半胱氨酸血症。

【临床表现】

早发型患者多于1岁内起病，以神经系统症状最为严重，尤其是脑损伤，大多累及双侧苍白球，可表现为惊厥、运动功能障碍以及舞蹈徐动症等，并常伴发血液系统损伤，如巨幼细胞贫血，部分患者亦出现肝肾功能损伤。甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷患者发病早，大部分在出生第1周发病，出生时可正常，但迅速进展为嗜睡、呕吐并有脱水，出现代谢性酸中毒、呼吸困难及肌张

笔记

力低下。

迟发型患者多在 4~14 岁出现症状，甚至于成年期起病，常合并脊髓、外周神经、肝、肾、眼、血管及皮肤等多系统损害，儿童或青少年时期表现为急性神经系统症状，如认知能力下降、意识模糊及智力落后等，甚至出现亚急性脊髓退行性变。

【实验室检查】

1. 一般检查　常规生化检查包括血尿常规、肝功能、肾功能、血气分析、血糖、电解质、血氨、血乳酸及血清同型半胱氨酸测定等。

2. 串联质谱血酰基肉碱检测　测定血液中游离肉碱、乙酰肉碱、丙酰肉碱，患者血丙酰肉碱水平及丙酰肉碱与乙酰肉碱比值升高。

3. 气相色谱 - 质谱尿有机酸检测　尿液中甲基丙二酸、甲基枸橼酸和 3- 羟基丙酸排量显著增加。

4. 酶学分析　通过皮肤成纤维细胞、外周血淋巴细胞酶活性检测确定 MMA 酶缺陷类型。

5. 基因突变检测　基因突变分析是 MMA 分型最可靠的依据。

6. 影像学检查　甲基丙二酸血症患者脑 CT、MRI 扫描常见对称性基底节损害。MRI 显示双侧苍白球信号异常，可表现为脑白质脱髓鞘变性、软化、坏死、脑萎缩及脑积水等。

【诊断】

MMA 临床表现无特异性，易于漏诊或误诊，最常见的症状是反复呕吐、嗜睡、惊厥、运动障碍、智力及肌张力低下。常规实验室检查无法诊断，确诊依据血丙酰肉碱、丙酰肉碱与乙酰肉碱比值升高和尿甲基丙二酸、甲基枸橼酸、3- 羟基丙酸显著增加。但需与继发性甲基丙二酸血症鉴别，后者多因母亲慢性胃肠和肝胆疾病、营养障碍，导致患者自胎儿期即处于维生素 B_{12} 及叶酸缺乏状态。

【治疗】

治疗原则为减少代谢毒物的生成和（或）加速其清除。

1. 急性期治疗　甲基丙二酸血症急性期治疗应以补液、纠正酸中毒为主，同时限制蛋白质摄入，供给足够的热量。若持续高氨血症（血氨 >600μmol/L），则需要通过腹膜透析或血液透析去除毒性代谢物。补充左旋肉碱 100~300mg/(kg·d)。维生素 B_{12} 1mg/d，肌内注射，连续 3~6 日。应用新霉素或甲硝唑治疗，可以降低体内甲基丙二酸的水平。

2. 长期治疗

（1）饮食治疗：限制天然蛋白质摄入，每日 1.0~1.5g/kg，给予不含异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸和蛋氨酸的特殊配方奶粉或蛋白粉，每日 1.5~2.0g/kg，在治疗过程中监测血氨基酸浓度，以防缺乏。

（2）维生素 B_{12} 有效型患者每周肌内注射维生素 B_{12} 1~2 次，每次 1.0mg，部分患者可口服甲基钴胺素 500~1000μg/d。

（3）左旋肉碱：促进甲基丙二酸和酰基肉碱排泄，常用剂量为 50~200mg/（kg·d）。

（4）甜菜碱和叶酸：用于合并同型半胱氨酸血症、贫血患者，甜菜碱 500~1000mg/d，口服，叶酸 10~30mg/d，口服。

（5）甲硝唑 10~20mg/（kg·d）或新霉素 50mg/（kg·d），可减少肠道细菌产生的丙酸，但长期应用可引起肠道菌群紊乱，应慎用。

【预防】

1. 避免近亲结婚。

2. MMA 高危家庭产前诊断是优生的重要措施，对有本病家族史的夫妇及先证者可进行 DNA 分析，并对其胎儿进行产前诊断。

（顾学范）

笔记

参考文献

1. 胡亚美．诸福棠实用儿科学．第7版．北京：人民卫生出版社，2002.

2. 沈晓明．临床儿科学．北京：人民卫生出版社，2005.

3. 桂永浩．小儿内科学高级教程．北京：人民军医出版社，2011.

4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, et al. Nelson Textbook of Pediatric. 17th ed. 2004.

5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic & molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001.

6. William L Nyhan, Bruce A Barshop, Aida I AlAqeel. Atlas of Inherited Metabolic Diseases. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2012.

笔记

第九章　免疫性疾病

第一节　概　　述

免疫（immunity）是机体的生理性保护机制，其本质为识别自身，排除异己；具体功能包括防御感染，清除衰老、损伤或死亡的细胞，识别和清除突变细胞。免疫功能失调可致异常免疫反应，即变态反应、自身免疫反应、免疫缺陷及发生恶性肿瘤。

【小儿免疫系统发育特点】

小儿免疫状况与成人明显不同，导致儿童疾病的特殊性。传统观点认为，小儿时期、特别是新生儿期，免疫系统不成熟。实际上，出生时免疫器官和免疫细胞均已相当成熟，免疫功能低下可能为未接触抗原、尚未建立免疫记忆之故。

1. 单核 / 巨噬细胞　新生儿单核细胞发育已完善，但因缺乏辅助因子，其趋化、黏附、吞噬、氧化杀菌，产生 G-CSF、IL-8、IL-6、IFN-γ、IL-12 和抗原呈递能力均较成人差。新生儿期接触抗原或过敏原的类型和剂量不同，直接影响单核 / 巨噬细胞，特别是 DC 的免疫调节功能，将影响新生儿日后的免疫状态。

2. 中性粒细胞　受分娩的刺激，出生后 12 小时外周血中性粒细胞计数较高，72 小时后逐渐下降，而后逐渐上升达成人水平。由于储藏库空虚，严重新生儿败血症易发生中性粒细胞减少。新生儿趋化和黏附分子 Mac-1（CD11b/CD18、CD10、CD13 和 CD33）表达不足，以未成熟儿和剖宫产者为著。未成熟儿中性粒细胞 FcR Ⅲ表达下降，出生后 2 周才达到成人水平。中性粒细胞功能暂时性低下是易发生化脓性感染的原因。

3. T 淋巴细胞及细胞因子

（1）成熟 T 细胞占外周血淋巴细胞的 80%，因此外周血淋巴细胞计数可反映 T 细胞数量。出生时淋巴细胞数目较少，6~7 个月时超过中性粒细胞的百分率，6~7 岁时两者相当；此后随年龄增长，逐渐降至老年低水平。

（2）T 细胞表型和功能：绝大多数脐血 T 细胞(97%）为 $CD45RA^+$“初始”（“naive”）T 细胞(成人外周血为 50%)，而 $CD45RO^+$ 记忆性 T 细胞极少。新生儿 T 细胞表达 CD25 和 CD40 配体较成人弱，辅助 B 细胞合成和转换 Ig、促进吞噬细胞和 CTL 的能力差。

（3）TH 亚群：新生儿 TH_2 细胞功能较 TH_1 细胞占优势，有利于避免母子免疫排斥反应。

（4）细胞因子：新生儿 T 细胞产生 TNF 和 GM-CSF 仅为成人的 50%，IFN-γ、IL-10 和 IL-4 为 10%~20%。随抗原反复刺激，各种细胞因子水平逐渐升高。如 IFN-γ 于生后 175 天即达到成人水平。

（5）NK 和 ADCC：NK 的表面标记 CD56 于出生时几乎不表达，整个新生儿期亦很低，NK 活性于生后 1~5 个月时达成人水平。ADCC 功能仅为成人的 50%，于 1 岁时达到成人水平。

4. B 淋巴细胞及 Ig

（1）B 细胞表型和功能：胎儿和新生儿有产生 IgM 的 B 细胞，但无产生 IgG 和 IgA 的 B 细胞。分泌 IgG 的 B 细胞于 2 岁时、分泌 IgA 的 B 细胞于 5 岁时达成人水平。由于 TH 细胞功能不足，B 细胞不能产生荚膜多糖细菌抗体。

（2）IgG：是唯一能通过胎盘的 Ig 类别，其转运过程为主动性。大量 IgG 通过胎盘发生在妊娠后期。胎龄小于 32 周的胎儿或未成熟儿的血清 IgG 浓度低于 400mg/dl，而足月新生儿血清

笔记

IgG 高于其母体 5%~10%。新生儿自身合成的 IgG 比 IgM 慢，生后 3 个月血清 IgG 降至最低点，至 10~12 个月时体内 IgG 均为自身产生，8~10 岁时达成人水平。IgG 亚类随年龄增长而逐渐上升，IgG_2 代表细菌多糖的抗体，其上升速度在 2 岁内很慢，在此年龄阶段易患荚膜细菌感染。

（3）IgM：胎儿期已能产生 IgM，出生后更快，男孩于 3 岁时、女孩于 6 岁时达到成人血清水平。脐血 IgM 水平增高，提示宫内感染。

（4）IgA：发育最迟，至青春后期或成人期才达成人水平。分泌型 IgA 于新生儿期不能测出，2 个月时唾液中可测到，2~4 岁时达成人水平。Ig 的个体发育见图 9-1，不同年龄儿童血清 IgG、IgA 和 IgM 正常值见表 9-1。

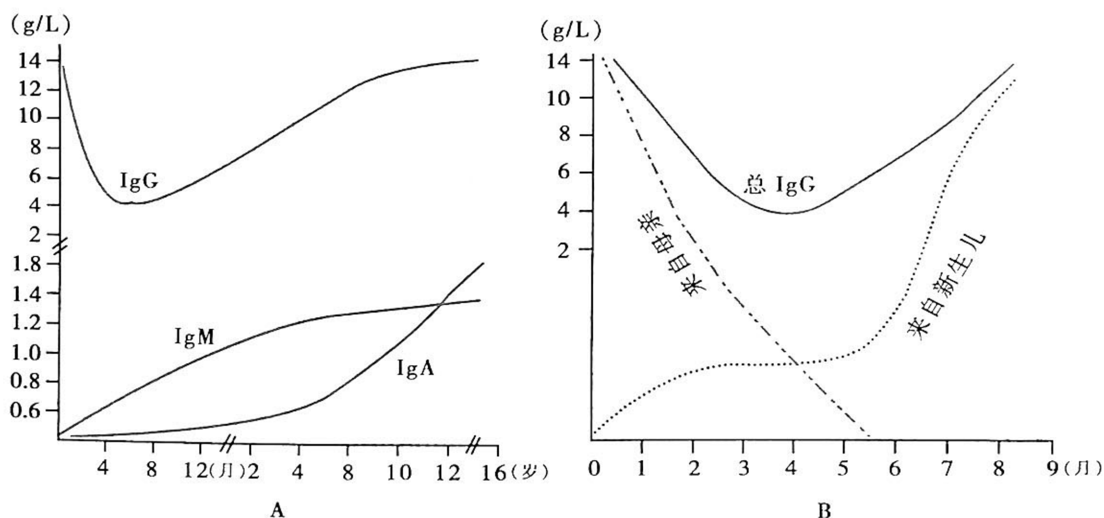


图 9-1 免疫球蛋白的个体发育

摘自：杨锡强，易著文．儿科学．第 6 版．北京：人民卫生出版社，2003.

A. IgG、IgM 和 IgA 个体发育，由于母体 IgG 能通过胎盘，使出生时婴儿血清 IgG 水平甚高，随母体 IgG 消失，于生后 3~5 个月降至最低点，婴儿自身的 IgG 逐渐产生，大约于 8~10 岁时达成人水平。IgM 和 IgA 出生时几乎为零，IgM 发育最快，于 6~8 岁时达成人水平；IgA 于 11~12 岁时接近成人浓度。B. 出生后 9 个月内婴儿血清 IgG 动态变化

表 9-1 健康儿童血清免疫球蛋白含量（g/L）

年龄组	测定人数	IgG	IgA	IgM
新生儿	7	5.190~10.790（8.490）	0.001~0.018（0.009）	0.018~0.120（0.069）
4 个月～	11	3.050~6.870（4.970）	0.110~0.450（0.280）	0.310~0.850（0.580）
7 个月～	20	4.090~7.030（5.560）	0.210~0.470（0.340）	0.330~0.730（0.530）
1 岁～	60	5.090~10.090（7.590）	0.310~0.670（0.490）	0.980~1.780（1.380）
3 岁～	85	6.600~10.390（8.240）	0.580~1.000（0.790）	1.100~1.800（1.450）
7 岁～	50	7.910~13.070（10.720）	0.850~1.710（1.280）	1.200~2.260（1.730）
12 岁～	30	8.270~14.170（11.220）	0.860~1.920（1.390）	1.220~2.560（1.890）

注：表内数字为均值 ± 2SD，括号内为均值。摘自：杨锡强．小儿内科学．第 3 版．北京：人民卫生出版社，1995：413.

5. 补体和其他免疫分子

（1）补体：母体的补体不转输给胎儿，新生儿补体经典途径成分（CH50、C3、C4 和 C5）活性是其母亲的 50%~60%，生后 3~6 个月达到成人水平。旁路途径的各种成分发育更为落后，B 因子和备解素仅分别为成人的 35%~60% 和 35%~70%。未成熟儿补体经典和旁路途径均低于成熟儿。

（2）其他免疫分子：新生儿血浆纤连蛋白浓度仅为成人的 1/3~1/2，未成熟儿则更低。未成熟

笔记

儿甘露糖结合凝集素（mannose binding lectin，MBL）较成人低，生后 10~20 周达到足月新生儿水平。

第二节　原发性免疫缺陷病

免疫缺陷病（immunodeficiency，ID）是指因免疫细胞（淋巴细胞、吞噬细胞和中性粒细胞）和免疫分子（可溶性因子，如白细胞介素、补体、免疫球蛋白和细胞膜表面分子）发生缺陷引起的机体抗感染免疫功能低下的一组临床综合征。免疫缺陷病可为遗传性，即由不同基因缺陷导致免疫系统功能损害的疾病，称为原发性免疫缺陷病（primary immunodeficiency，PID）；也可为出生后环境因素影响免疫系统，如感染、营养紊乱和某些疾病状态所致，称为继发性免疫缺陷病（secondary immunodeficiency，SID）；因其程度较轻，又称为免疫功能低下（immuno-compromise）。由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染所致者，称为获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）。

【原发性免疫缺陷病的分类】

自 1952 年 Bruton 发现首例原发性免疫缺陷病 X 连锁无丙种球蛋白血症（XLA）以来，每年都有新的病种发现。迄今共发现 200 多种 PID，其中 150 余种已明确致病基因。早期 PID 按疾病的临床表现、发生地点和发现者的名字命名，造成许多认识混乱。1970 年，世界卫生组织（WHO）与国际免疫协会（International Union of Immunological Societies，IUIS）联合组织专家每 2~3 年召开一次会议，讨论并更新 PID 命名和分类，以细胞、分子遗传学为基础。2009 年该会议在爱尔兰都柏林召开，会议对新发现的 PID 及 PID 新分类进行了充分讨论。目前 PID 共分 8 大类，即 T 细胞和 B 细胞联合免疫缺陷、以抗体为主的免疫缺陷、其他已明确定义（基因表型）的免疫缺陷综合征、免疫调节失衡性疾病、先天性吞噬细胞数量和（或）功能缺陷、天然免疫缺陷、自身炎症反应性疾病和补体缺陷（表 9-2）。

表 9-2　原发性免疫缺陷病分类（WHO 2009 版）

分　类	致病基因和（或）可能的发病机制
T 细胞和 B 细胞联合免疫缺陷	
①T 细胞缺陷、B 细胞正常重症联合免疫缺陷病（T$^-$B$^+$SCID）	包括：c 链缺陷、JAK3 缺陷、IL-17Ra 缺陷、CD45 缺陷、CD3δ/CD3ε/CD3ζ 缺陷、冠蛋白 -1A（Coronin-1A）缺陷等
②T 细胞和 B 细胞均缺如 SCID（T-B-SCID）	重组活化基因（RAG1/2）缺陷、DNA 铰链修复 1C 蛋白（DCLREIC，Artemis）缺陷、DNA 活化蛋白激酶催化亚基（DNA PKcs）缺陷、腺苷脱氨酶（ADA）缺陷、网状系统发育不良
③Omenn 综合征；④DNA 连接酶Ⅳ缺陷；⑤Cernunnos 蛋白 /XLF 缺陷；⑥ CD40 缺陷、CD40 配体（CD40L）缺陷；⑦嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）缺陷；⑧CD3γ 缺陷；⑨CD8 缺陷；⑩ Zeta 链相关蛋白 7（ZAP-70）缺陷；⑪ Ca^{2+} 通道缺陷；⑫主要组织相容性复合物（MHC）-Ⅰ、MHC-Ⅱ类缺陷；⑬Winged helix（nude）缺陷；⑭ CD25 缺陷；⑮信号传递与转录激活因子 5b（STAT5b）缺陷；⑯ IL-2 诱导的 T 细胞激酶（Itk）缺陷；⑰细胞因子 8 供体（DOCK8）缺陷	
以抗体为主的免疫缺陷	
①各种 Ig 严重降低伴 B 细胞严重降低或缺失：X 连锁无丙种球蛋白血症（XLA）；AR 无丙种球蛋白血症；胸腺瘤伴免疫缺陷	包括：Btk 缺陷、μ 重链缺陷、λ5 缺陷、Igα 缺陷、Igβ 缺陷、BLNK 缺陷、胸腺瘤伴免疫缺陷、骨髓发育不良等
②至少两种血清 Ig 显著降低伴 B 细胞正常或降低	常见变异型免疫缺陷病（CVID）及免疫紊乱、可诱导共刺激分子（ICOS）缺陷、CD19 缺陷、跨膜蛋白活化因子钙离子信号调节亲环素配体（TACI）缺陷、B 细胞活化因子（BAFF）受体缺陷等

笔记

续表

分 类	致病基因和(或)可能的发病机制
③血清 IgA 及 IgG 严重降低伴 IgM 正常或升高及 B 细胞数目正常	包括:CD40L 缺陷、CD40 缺陷、活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶(AID)缺陷、尿嘧啶 -DNA 转葡糖基酶(UNG)缺陷
④同种型或轻链缺陷伴 B 细胞数量正常	包括:Ig 重链缺失、κ 链缺陷、独立的 IgG 亚类缺陷、IgA 缺陷伴 IgG 亚类缺陷、选择性 IgA 缺陷
⑤特异性抗体缺陷伴总 Ig 水平正常和 B 细胞数量正常	
⑥婴儿期暂时性低丙种球蛋白血症(B 细胞数量正常)	
其他已明确定义(基因表型)的免疫缺陷综合征	
①湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich 综合征,WAS)	性连锁隐性(XL)遗传、WAS 基因突变
② DNA 修复缺陷	包括:毛细血管扩张性共济失调综合征(AT 基因突变)、毛细血管扩张性共济失调样疾病(MRE11 突变)、Nijmegen 断裂综合征(NBS1 基因突变)、Bloom 综合征(DNA 螺旋酶 Q1 样物,即 BLM 基因突变)、伴着丝点不稳定和面部异常的免疫缺陷综合征(即 DNA 甲基转移酶 DN-MT3B 突变,导致 DNA 甲基化缺损)、后减数分裂分离 2(PMS2)缺陷(或称错配修复缺陷导致类别转换重组障碍),均为常染色体隐性(AR)遗传
③胸腺缺失、DiGeorge 异常,又称染色体 22ql1.2 缺失综合征	新突变或 AR,90% 的患者由于邻近基因缺陷影响胸腺发育,部分表现为 TBX1 基因突变
④免疫 - 骨发育不良	包括:软骨毛发发育不全(AR,RMRP 基因突变)、Sehimke 综合征(AR,SMARCALL 基因突变)
⑤高 IgE 综合征(HIES);⑥慢性皮肤黏膜念珠菌病;⑦肝静脉闭塞伴免疫缺陷;⑧ Hoyerall-Hreidarsson 综合征;⑨ Cornel-Netherion 综合征(AR,SPINK5 基因突变)等	
免疫调节失衡性疾病	
①免疫缺陷伴色素减退	包括:Chediak-Higashi 综合征、Griscelli 综合征 2 型、2 型 Hermansky-Pudlak 综合征
②家族性嗜血淋巴组织细胞增生症(FLH)	包括:穿孔素缺陷、Munc 13-D 缺陷、突触融合蛋白 11(STX11)缺陷,均为 AR
③淋巴组织增生综合征	包括:X 连锁淋巴组织增生综合征 1(XLP1)、SH2 域蛋白 -1A(SH2D1A)缺陷、XLP2、X 连锁凋亡抑制因子(XIAP)缺陷、Itk 缺陷(同前①~⑯)
④自身免疫综合征	包括:自身免疫性淋巴细胞增生综合征(ALPS)、自身免疫性多内分泌腺病伴念珠菌病和外胚层发育不良(APECED)、IPEX(XL,FOXP3 基因缺陷)、CD25 缺陷(同①~⑭)
先天性吞噬细胞数量和(或)功能缺陷	
①严重先天性粒细胞减少症;② Kostmann 病;③周期性中性粒细胞减少症;④ X 连锁粒细胞减少 / 脊髓发育不良;⑤ P14 缺陷;⑥白细胞黏附缺陷(LAD)1 型;⑦ LAD 2 型;⑧ LAD 3 型;⑨ Rac 2 缺陷;⑩β 肌动蛋白缺陷;⑪局限性幼年牙周病;⑫ Papillon-Lefevre 综合征;⑬特殊颗粒缺陷;⑭ Shwachman-Diamond 综合征;⑮ X 连锁慢性肉芽肿性疾病(CGD);⑯常染色体 CGD;⑰中性粒细胞 G-6-PD 缺陷等共 26 种	
天然免疫缺陷	
包括:无汗性外胚层发育不良伴免疫缺陷(EDA-ID);IL-1 受体相关激酶 4(IRAK4)缺陷;髓样细胞分化因子 88(MyD88)缺陷;疣、低丙种球蛋白感染先天性骨髓粒细胞缺乏综合征(WHIM),疣状表皮发育不良;单纯疱疹病毒性脑炎;慢性皮肤黏膜念珠菌病;锥虫病	

笔记

续表

分　类	致病基因和(或)可能的发病机制
自身炎症反应性疾病	
	包括：家族性地中海热(MEFV)；肿瘤坏死因子受体相关的周期热综合征(TRAPS)；高 IgD 综合征；Muckle-Wells 综合征；家族性寒冷性自身炎性综合征(CIAS)；新生儿期多系统炎症疾病(NOMID)或婴儿期慢性神经表皮关节(CINCA)综合征；化脓性无菌性关节炎 - 脓皮病性坏疽 - 痤疮综合征；Blau 综合征、慢性复发性多灶性骨髓炎及先天性红细胞生成异常性贫血(Majeed 综合征)；IL-1 受体拮抗剂缺陷(DIRA)
补体缺陷：补体由 9 个活性成分(C_1~C_9)和 5 个调节蛋白(C_1 抑制物、C_4 结合蛋白、备解素、H 因子和 I 因子)组成，上述成分均可发生缺陷	
	C_{1q}、C_{1r}、C_{1s}、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_{7a}、C_{8a}、C_{8b}、C_9、C_1 抑制物，I 因子、H 因子、D 因子缺陷，备解素缺陷、补体受体 3 缺陷、CD59 缺陷、阵发性睡眠性血红蛋白尿和甘露聚糖凝集素缺陷等 23 种

PID 的确切发病率尚不清楚，估计总发病率为 1：10 000(未包括无症状的选择性 IgA 缺乏症和甘露聚糖结合凝集素缺陷病)。按此计算，在我国每年 2500 万新生儿中，将会增加新的病例 2500 例；累计存活病例至少有 3 万~6 万例。各种原发性免疫缺陷病的相对发生率为：B 细胞缺陷(即单纯 Ig 或抗体缺陷，其中可能包括因 T 细胞辅助功能缺乏而致 B 细胞产生抗体能力下降的病例)最常见，占一半以上，其次是 T 细胞 /B 细胞联合免疫缺陷。

【我国常见的几种 PID】

我国 PID 临床实践和研究的发展阶段始于近 10 年，在基因或蛋白质水平确诊的病例越来越多。但因受疾病临床表型认识和诊断方法学的限制，基因确诊的 PID 主要集中于以下 6 种疾病：X 连锁无丙种球蛋白血症(XLA)、X 连锁高免疫球蛋白 M 血症(XHIM)，湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征(WAS)，慢性肉芽肿病(XCGD)和严重联合免疫缺陷病(XSCID)。

1. X 连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinaemia，XLA)　IgM、IgG 和 IgA 均明显下降或缺如，特异性抗体水平低下，原始 B 细胞数量正常，外周血 B 细胞极少或缺如。淋巴器官生发中心缺如，T 细胞数量和功能正常。B 细胞浆内 Bruton 酪氨酸激酶基因(btk)突变为其病因。感染症状轻重不一，易发生化脓性和肠道病毒感染。

2. X 连锁高免疫球蛋白 M 血症(XHIM)　该病为 XL，循环 T 细胞正常，IgM 和 IgD B 细胞存在，其他 B 细胞缺乏。临床主要表现为中性粒细胞和血小板减少，溶血性贫血，可伴胆管和肝脏疾病、机会性感染，以反复感染为特征，伴血清 IgG、IgA、IgE 水平降低而 IgM 正常或升高。

3. 湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome，WAS)　发病于婴幼儿期，临床表现为湿疹，反复感染和血小板减少。血小板体积小，血小板和白细胞膜表面唾液糖蛋白、CD43 和 gpIb 不稳定。扫描电镜示淋巴细胞呈"光秃"状；T 细胞和血小板细胞骨架异常，肌动蛋白成束障碍。免疫功能呈进行性降低：IgM 下降，多糖抗原特异性抗体反应差，外周血淋巴细胞减少和细胞免疫功能障碍。淋巴瘤和自身免疫性血管炎发生率高。位于 X 染色体短臂的 WAS 蛋白(WASP)基因突变是本病的病因。

4. 慢性肉芽肿病(chronic granulomatous，CGD)　吞噬细胞细胞色素(NADPH 氧化酶成分)基因突变，致使不能产生超氧根、单态氧和 H_2O_2，其杀伤功能减弱，导致慢性化脓性感染，形成肉芽肿，尤见于淋巴结、肝、肺和胃肠道。病原菌为葡萄球菌、大肠埃希菌、沙雷菌、诺卡菌和曲霉。CGD 可为 X 连锁遗传：细胞色素 CYBB 基因突变，该基因编码的 NADPH 氧化酶亚基 $gp91^{phox}$ 蛋白是细胞色素 b558 复合物组分之一。也可为常染色体隐性遗传：细胞色素 CYBA 基因突变，该基因编码的 NADPH 氧化酶亚基 $p22^{phox}$ 蛋白是细胞色素 b558 复合物组分之一；而 NCF1 和 NCF2 基因分别编码 NADPH 氧化酶亚基 $p67^{phox}$ 或 $p47^{phox}$ 蛋白，该 3 种蛋白均为电子转运蛋白。

笔记

5. 严重联合免疫缺陷病(combined immunodeficiency,CID)

(1) T 细胞缺陷,B 细胞正常(T^-B^+SCID):以 X 连锁遗传最常见,其病因为 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 的共有受体 γ 链(γc)基因突变。生后不久即发生严重细菌或病毒感染,多数病例于婴儿期死亡。

(2) T 和 B 细胞均缺如(T^-B^-SCID):均为常染色体隐性遗传。① RAG-1/-2 缺陷:RAG-1 或 RAG-2 基因突变,外周血 T 和 B 细胞计数均明显下降,于婴儿期发病。②腺苷脱氨酶(ADA)缺陷:ADA 基因突变,使 ADA 的毒性中间代谢产物累积,抑制 T、B 细胞增殖和分化。多数病例早年发生感染,极少数轻症在年长儿或成人发病。③网状发育不良(reticular dysgenesis):为淋巴干细胞和髓前体细胞发育成熟障碍,外周血淋巴细胞、中性粒细胞和血小板均严重减少,常死于婴儿期。

6. 常见变异型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency,CVID) 为一组病因不明、遗传方式不定,表现为 Ig 缺如的综合征,临床表现为年长儿或青年人反复呼吸道感染,包括鼻窦炎、肺炎和支气管扩张。也易患胃肠道感染和肠病毒性脑膜炎。外周淋巴结肿大和脾肿大,淋巴系统、胃肠道恶性肿瘤和自身免疫性疾病的发生率很高。血清 IgG 和 IgA 低下,IgM 正常或降低,诊断依赖于排除其他原发性免疫缺陷病。B 细胞数量可能减少,T 细胞功能异常可能是致病的关键,如 $CD4^+/CD8^+$ 细胞比率、IL-2、IL-5 和 IFN-γ 活性下降。

【原发性免疫缺陷病的共同临床表现】

原发性免疫缺陷病的临床表现由于病因不同而极为复杂,但其共同的表现却非常一致,即反复感染、易患肿瘤和自身免疫性疾病。多数原发性免疫缺陷病有明显家族史。

1. 反复和慢性感染 免疫缺陷病最常见的表现是感染,表现为反复、严重、持久、难治的感染。不常见和致病力低的细菌常为感染原。许多患儿需要持续使用抗菌药物预防感染。

(1) 感染发生的年龄:起病年龄 40% 于 1 岁以内,1~5 岁占 40%,6~16 岁占 15%,仅 5% 发病于成人。T 细胞缺陷和联合免疫缺陷病发病于出生后不久,以抗体缺陷为主者,因存在母体抗体,在生后 6~12 个月才发生感染。成人期发病者多为常见变异型免疫缺陷病(CVID)。

(2) 感染的部位:以呼吸道最常见,如复发性或慢性中耳炎、鼻窦炎、结合膜炎、支气管炎或肺炎;其次为胃肠道,如慢性肠炎。皮肤感染可为脓疖、脓肿或肉芽肿。也可为全身性感染,如败血症、脓毒血症、脑膜炎和骨关节感染。

(3) 感染的病原体:一般而言,抗体缺陷易发生化脓性感染。T 细胞缺陷则易发生病毒、结核分枝杆菌和沙门菌属等细胞内病原体感染;此外,也易发生真菌和原虫感染。补体成分缺陷好发生奈瑟菌属感染。中性粒细胞功能缺陷时的病原体常为金黄色葡萄球菌。发生感染的病原体的毒力可能并不很强,常呈机会性感染。

(4) 感染的过程:常反复发作或迁延不愈,治疗效果欠佳,尤其是抑菌剂疗效更差,必须使用杀菌剂,剂量偏大,疗程较长才有一定疗效。

一些非免疫性因素也可能造成感染易感性,在考虑原发性免疫缺陷病时,应排除这些因素。

2. 肿瘤和自身免疫性疾病 未因严重感染而致死亡者,随年龄增长,易发生自身免疫性疾病和肿瘤,尤其是淋巴系统肿瘤。其发生率较正常人群高数十倍乃至一百倍以上。淋巴瘤最常见,以 B 细胞淋巴瘤多见(50%),淋巴细胞白血病(12.6%)、T 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤(8.6%)、腺癌(9.2%)和其他肿瘤(19.2%)也可发生。

原发性免疫缺陷病伴发的自身免疫性疾病包括溶血性贫血、血小板减少性紫癜、系统性血管炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、免疫复合物性肾炎、1 型糖尿病、免疫性甲状腺功能减退和关节炎等。

3. 其他临床表现 除反复感染外,尚可有其他的临床特征。了解这些特征有助于临床诊断。如 WAS 的湿疹和出血倾向,胸腺发育不全的特殊面容、先天性心脏病和难以控制的低钙惊厥等。

笔记

【原发性免疫缺陷病的诊断】

1. 病史和体检

(1) 过去史：脐带延迟脱落是LAD1的重要线索。严重的麻疹或水痘病程提示细胞免疫缺陷。了解有无引起继发性免疫缺陷病的因素以及有无输血、血制品和移植物抗宿主反应(GVHR)史。详细记录预防注射，特别是灰髓炎活疫苗接种后有无麻痹发生。

(2) 家族史：约1/4的患儿家族能发现因感染致早年死亡的成员。应对患儿家族进行家系调查。原发性免疫缺陷病现证者可为基因突变的开始者，而无阳性家族史。了解有无过敏性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤患者，有助于对现证者进行评估。

2. 体格检查 严重或反复感染可致体重下降、发育滞后、营养不良、轻中度贫血和肝脾肿大。B细胞缺陷者的周围淋巴组织，如扁桃体和淋巴结变小或缺如。X连锁淋巴组织增生症则出现全身淋巴结肿大。可存在皮肤疖肿、口腔炎、牙周病和鹅口疮等感染证据。某些特殊综合征则有相应的体征，如胸腺发育不全、WAS和AT等疾病。

3. 实验室检查 PID的确诊依靠实验室免疫学检测和基因分析结果。

反复不明原因的感染和阳性家族史提示原发性免疫缺陷病的可能性，确诊该病必须有相应的实验室检查依据，明确免疫缺陷的性质。不可能测定全部免疫功能，一些实验技术仅在研究中心才能进行。为此，在进行该病的实验室检查时，可分为3个层次进行，即：①初筛试验；②进一步检查；③特殊或研究性试验(表9-3)。其中初筛试验在疾病的初期筛查过程中尤其重要。

表9-3　免疫缺陷病的实验室检查

初筛试验	进一步检查	特殊/研究性试验
B细胞缺陷		
IgG、M、A水平	B细胞计数(CD19或CD20)	淋巴结活检
同族凝集素	IgG亚类水平	抗体反应(φx174、KLH)
嗜异凝集素	IgD和IgE水平	体内Ig半衰期
抗链球菌溶血素O抗体	抗体反应(破伤风、白喉、风疹、流感杆菌疫苗)	体外Ig合成
分泌型IgA水平	抗体反应(伤寒、肺炎球菌疫苗)	B细胞活化增殖功能
	侧位X线片咽部腺样体影	基因突变分析
T细胞缺陷		
外周淋巴细胞计数及形态	T细胞亚群计数(CD3、CD4、CD8)	进一步T细胞表型分析
迟发皮肤过敏试验(腮腺炎、念珠菌、破伤风类毒素、毛霉菌素、结核菌素或纯衍生物)	丝裂原增殖反应或混合淋巴细胞培养	细胞因子及其受体测定(如IL-2、IFN-γ、TNF-α)
胸部X线片胸腺影	HLA配型染色体分析	细胞毒细胞功能(NK、CTL、ADCC)
		酶测定：ADA、PNP
		皮肤、胸腺活检，胸腺素测定、细胞活化增殖功能、基因突变分析
吞噬细胞		
计数	化学发光试验	黏附分子测定(CD11b/CD18、选择素配体)
白细胞及形态学	白细胞动力观察	移动和趋化性、变形性、黏附和凝集功能测定
NBT试验	特殊形态学	氧化代谢功能测定
IgE水平	吞噬功能测定	酶测定(MPO、G-6-PD、NADPH氧化酶)

笔记

续表

初筛试验	进一步检查	特殊/研究性试验
	杀菌功能测定	基因突变分析
补体缺陷		
CH50 活性	调理素测定	补体旁路测定
C3 水平	各补体成分测定	补体功能测定(趋化因子、免疫黏附)
C4 水平	补体活化成分测定(C3a、C4a、C4d、C5a)	同种异体分析

注:ADA,腺苷脱氨酶;ADCC,抗体依赖性杀伤细胞;CTL,细胞毒性T细胞;G-6-PD,葡萄糖-6-磷酸脱氧酶;KLH,锁孔虫戚血蓝素;MPO,髓过氧化物酶;NADPH,烟酰胺腺苷2核苷磷酸;NBT,四唑氮蓝;NK,自然杀伤细胞;PNP,嘌呤核苷磷酸酶;φx,嗜菌体

(1) Ig 测定:包括血清 IgG、IgM、IgA 和 IgE。一般而言,年长儿和成人总 Ig>6g/L 属正常,<4g/L 或 IgG<2g/L 提示抗体缺陷。总 Ig 为 4~6g/L 或 IgG 2~4g/L 者为可疑的抗体缺陷,应进行进一步抗体反应试验或 IgG 亚类测定。IgE 增高见于某些吞噬细胞功能异常,特别是趋化功能缺陷。

(2) 抗 A 和抗 B 同族凝集素:代表 IgM 类抗体功能,正常情况下,生后 6 个月婴儿抗 A、抗 B 滴度至少为 1∶8。WAS 患儿伴有低 IgM 血症时同族凝集素滴度下降或测不出。

(3) 抗链球菌溶血素 O(ASO)和嗜异凝集素滴度:由于广泛接触诱发自然抗体的抗原,故一般人群嗜异凝集素滴度均大于 1∶10,代表 IgG 类抗体。我国人群由于广泛接受抗菌药物,ASO 效价一般较低,若血清 ASO 在 12 岁后仍低于 50 单位,可提示 IgG 抗体反应缺陷。

(4) 分泌型 IgA 水平:分泌型 IgA 缺乏常伴有选择性 IgA 缺乏症。一般测定唾液、泪、鼻分泌物和胃液中分泌型 IgA。

(5) 外周血淋巴细胞绝对计数:外周血淋巴细胞 80% 为 T 细胞,因此外周血淋巴细胞绝对计数可代表 T 细胞数量,正常值为 $(2\text{~}6)\times10^9$/L;$<2\times10^9$/L 为可疑 T 细胞减少,$<1.5\times10^9$/L 则可确诊。若持续性淋巴细胞数量减少,且其体积变小者,方可定为细胞数量减少。应了解有无贫血、血小板和中性粒细胞数量、红细胞形态和大小等。中性粒细胞内巨大空泡见于 Chediak-Higashi 综合征。

(6) 胸部 X 线片:婴幼儿期缺乏胸腺影者提示 T 细胞功能缺陷,但胸腺可因深藏于纵隔中而无法看到,应予注意。

(7) 迟发皮肤过敏试验(DCH):DCH 代表 TH_1 细胞功能。抗原皮内注射 24~72 小时后观察局部反应,出现红斑及硬结为阳性结果,提示 TH_1 细胞功能正常。常用的抗原为腮腺炎病毒疫苗、旧结核分枝杆菌类或结核分枝杆菌纯蛋白衍生物(PPD)、毛霉菌素、白念珠菌素、白喉类毒素。2 岁以内正常儿童可因未曾致敏而出现阴性反应,故应同时进行 5 种以上抗原皮试,只要一种抗原皮试阳性,即说明 TH_1 功能正常。

(8) 四唑氮蓝染料(NBT)试验:NBT 为淡黄色可溶性染料,还原后变成蓝黑色甲颗粒。内毒素刺激中性粒细胞后,还原率 >90%,慢性肉芽肿病患者 <1%。疾病携带者则呈嵌合体。

(9) 补体 CH50 活性、C3 和 C4 水平:总补体 CH50 活性法测定的正常值为 50~100U/ml。C3 正常值新生儿期为 570~1160mg/L,1~3 个月为 530~1310mg/L,3 个月至 1 岁为 620~1800mg/L,1~10 岁为 770~1950mg/L。C4 正常值新生儿期为 70~230mg/L,1~3 个月为 70~270mg/L,3~10 岁为 70~400mg/L。

(10) 基因突变分析和产前诊断:多数 PID 为单基因遗传,对疾病编码基因的序列分析可发现突变位点和形式,用于确诊及进行家系调查。基因突变分析也是产前诊断最好的手段,其他用于产前诊断的方法如测定绒毛膜标本酶(ADA)活性等。

笔记

(11) 加强疾病登记、开展多中心合作,建立新生儿筛查:有利于早期确诊、及时治疗(干细胞

移植),是拯救患儿生命、改善患儿生活质量的有效措施。

【原发性免疫缺陷病的治疗】

1. 一般治疗　患儿应得到特别的儿科护理,包括预防和治疗感染,应有适当的隔离措施,注重营养,加强家庭宣教以增强父母和患儿对抗疾病的信心等。应鼓励经治疗后的患儿尽可能参加正常生活。一旦发现感染灶应及时治疗,有时需用长期抗感染药物预防性给药。下呼吸道慢性感染者,应定期进行肺功能试验。

T 细胞缺陷患儿不宜输血或新鲜血制品,以防发生 GVHR。若必须输血或新鲜血制品时,应先将血液进行放射照射,剂量为 2000~3000rad。供血者应进行 CMV 筛查。最好不行扁桃体和淋巴结切除术,脾切除术视为禁忌。

若患儿尚有一定抗体合成能力,可接种死疫苗,如百白破三联疫苗。严重免疫缺陷患者禁用活疫菌,以防发生疫苗诱导的感染。

家庭成员中已确诊免疫缺陷者,应接受遗传学咨询,妊娠期应进行产前筛查,必要时终止妊娠。

2. 替代治疗

(1) 静脉注射丙种球蛋白(IVIG):治疗指征仅限于低 IgG 血症。抗体缺陷患儿经 IVIG 治疗后,可使症状完全缓解,获得正常的生长发育。剂量为每月 1 次静脉注射 IVIG 100~600mg/kg,持续终身。治疗剂量应个体化,以能控制感染为尺度。

(2) 高效价免疫血清球蛋白(special immune serum globulins,SIG):包括水痘 - 带状疱疹、狂犬病、破伤风和乙型肝炎的 SIG,用于高危患儿的预防。

(3) 血浆:除有 IgG 外,尚含有 IgM、IgA、补体和其他免疫活性成分,剂量为 20ml/kg,必要时可加大剂量。

(4) 其他替代治疗

1) 新鲜白细胞:吞噬细胞缺陷患者伴严重感染时。由于白细胞在体内存活时间短,反复使用会发生不良免疫反应,故仅用于严重感染时,而不作为常规替代治疗。

2) 细胞因子治疗:如胸腺素类、转移因子、IFN-γ、IL-2 等。

3) 酶替代治疗:腺苷脱氨酶(ADA)缺陷者,可输注红细胞(其中富含 ADA)或肌内注射牛 ADA- 多聚乙二烯糖结合物,效果优于输注红细胞。

3. 免疫重建　免疫重建是采用正常细胞或基因片段植入患者体内,使之发挥功能,以持久地纠正免疫缺陷病。

(1) 胸腺组织移植:包括胎儿胸腺组织移植和胸腺上皮细胞移植,其疗效不肯定,且约 1/10 接受胸腺移植的患者发生淋巴瘤,目前已较少使用。

(2) 干细胞移植:国内报道干细胞(主要为骨髓干细胞)移植治疗部分 PID(SCID、XHIM、WAS 和 CGD)取得良好效果,成功率为 65%~75%。

1) 胎肝移植:一些患儿接受胎肝移植后出现嵌合体,表明移植成功,此法目前已很少使用。

2) 骨髓移植(BMT):已有超过 1000 例原发性免疫缺陷病患儿接受 BMT。

3) 脐血干细胞移植:脐血富含造血干细胞,可作为免疫重建的干细胞的重要来源。脐血干细胞移植后 GVHR 较无关供体配型骨髓(matched unrelated marrow donor,MUD)移植为轻。

4) 外周血干细胞移植:目前尚处于实验阶段。

4. 基因治疗　许多原发性免疫缺陷病的突变基因已被克隆,其突变位点已经确立。这给基因治疗打下了基础:将正常的目的基因片段整合到患者干细胞基因组内(基因转化),这些被目的基因转化的细胞经有丝分裂,使转化的基因片段能在患者体内复制而持续存在。

基因治疗原发性免疫缺陷病的尝试已经历多年,取得一定成效,总的来说基因治疗尚处于探索和临床验证阶段。

笔记

第三节 继发性免疫缺陷病

【概述】

1. 病因 继发性免疫缺陷病（SID）是出生后因不利的环境因素导致免疫系统暂时性功能障碍，一旦不利因素被纠正，免疫功能即可恢复正常。人的一生中，在某一特定的时期或环境下均可能发生一过性SID。SID的发病率远高于PID，且为可逆性，因此及早确诊，并找到其诱因，及时予以纠正，显得尤为重要。引起SID的常见因素见表9-4。

营养紊乱是儿童时期最常见的SID的原因，包括蛋白质-热能营养不良（PCM）、亚临床微量元素锌和铁缺乏，亚临床型维生素A、维生素B族和维生素D缺乏，脂肪和糖类摄入过多等。

表9-4 导致继发性免疫缺陷病的因素

1. 营养紊乱	蛋白质-热能营养不良、铁缺乏症、锌缺乏症、维生素A缺乏症、肥胖症
2. 免疫抑制剂	放射线、抗体、糖皮质激素、环孢素、细胞毒性药物、抗惊厥药物
3. 遗传性疾病	染色体异常、染色体不稳定综合征、酶缺陷、血红蛋白病、张力性肌萎缩症、先天性无脾症、骨骼发育不良
4. 肿瘤和血液病	组织细胞增生症、类肉瘤病、淋巴系统肿瘤、白血病、霍奇金淋巴瘤、淋巴组织增生性疾病、再生障碍性贫血
5. 新生儿	属生理性免疫功能低下
6. 感染	细菌、真菌、病毒、寄生虫感染
7. 其他	糖尿病、蛋白质丢失性肠病、肾病综合征、尿毒症、外科手术和外伤

2. 临床表现和处理 最常见的SID的临床表现为反复呼吸道感染，包括反复上呼吸道感染、支气管炎和肺炎，亦有胃肠道感染者，一般症状较轻，但反复发作。反复感染，尤其是胃肠道感染，可引起更严重的营养吸收障碍而加重营养不良；感染本身也可直接引起免疫功能的进一步恶化。如此，形成"营养不良—免疫功能下降—感染—加重营养不良"的恶性循环，构成了儿童时期重要的疾病谱。SID的治疗原则是治疗原发性疾病，去除诱发因素。

获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）

获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS），即艾滋病，是由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）所引起的一种传播迅速、病死率极高的感染性疾病。

【病因】

HIV属RNA逆转录病毒，直径为100~200nm，目前已知HIV有两个型，即HIV-Ⅰ和HIV-Ⅱ。两者均能引起AIDS，但HIV-Ⅱ致病性较HIV-Ⅰ弱。HIV-Ⅰ共有A、B、C、D、E、F、G、H、O 9种亚型，以B型最常见。本病毒为圆形或椭圆形，外层为类脂包膜，表面有锯齿样突起，内有圆柱状核心，含Mg^{2+}依赖性逆转录酶。病毒包括结构蛋白P19、核心蛋白P24和P15、逆转录酶蛋白P66和P51、外膜蛋白gp120和跨膜蛋白gp41等。病毒对热敏感，56℃ 30分钟能灭活，50%浓度的酒精、0.3%的过氧化氢、0.2%的次氯酸钠及10%的漂白粉经10分钟能灭活病毒，但对甲醛溶液、紫外线和γ射线不敏感。

【流行病学】

小儿患病自成人传播而来。1982年报道了首例儿童HIV感染，估计全球每天有1000例HIV感染的新生儿出生。2001年，联合国艾滋病联合规划署宣布，在过去的20年，累计的HIV感染者有5600万，其中2200万人已经死于艾滋病及相关疾病，包括430万儿童。截至2008年年底，全球有210万15岁以下儿童感染HIV。母婴传播的阻断策略是目前最为有效的控制婴

笔记

幼儿感染的方式，通过成功干预，母婴传播风险可以降至2%以内，但是这样的干预在多数资源有限的国家仍未普及。尽管在过去的十年中，在婴幼儿及儿童HIV感染的诊断和治疗方面取得了巨大的进展，但是全球每天仍有1100多例15岁以下的新感染者，其中90%是在发展中国家。1995年我国首次发现经母婴途径传播的HIV感染者。

HIV感染的新生儿通常在感染后第1年即出现临床症状，到1岁时估计有1/3的感染患儿死亡，到2岁时如果没有有效治疗，近一半的患者将面临死亡。

1. 传染源　患者和无症状病毒携带者是本病的传染源，特别是后者。病毒主要存在于血液、精子、子宫和阴道分泌物中。其他体液，如唾液、眼泪和乳汁亦含有病毒，均具有传染性。

2. 儿童HIV感染的传播方式

(1) 母婴传播：是儿童感染的主要途径。感染本病的孕妇可以通过胎盘、产程中及产后血性分泌物或喂奶等方式感染婴儿。

(2) 血源传播：如输血、注射、器官移植等。

(3) 其他途径：如性接触传播、人工授精等，主要发生在成年人。

目前尚未证实空气、昆虫、水及食物或与AIDS患者的一般接触，如握手、公共游泳、被褥等会造成感染，亦未见到偶然接触发病的报告。

【发病机制】

HIV产生的逆向转录酶能以病毒RNA为模板，逆向转录而产生cDNA，然后整合入宿主细胞DNA链中，随着宿主细胞DNA的复制而得以繁殖。病毒感染靶细胞后1~2周内芽生脱落而离开原细胞侵入新的靶细胞，使得人体$CD4^+$T淋巴细胞遭受破坏。近年研究发现，HIV侵入$CD4^+$T淋巴细胞时，必须借助融合素(fusin)，可使$CD4^+$T淋巴细胞融合在一起，使未受HIV侵犯的$CD4^+$T淋巴细胞与受害的$CD4^+$T淋巴细胞融合而直接遭受破坏。由于$CD4^+$T淋巴细胞被大量破坏，丧失辅助B淋巴细胞分化的能力，使体液免疫功能亦出现异常，表现为高免疫球蛋白血症，出现自身抗体和对新抗原反应性降低。抗体反应缺陷，使患儿易患严重化脓性病变；细胞免疫功能低或衰竭，引起各种机会性感染，如结核分枝杆菌、卡氏肺囊虫、李斯特菌、巨细胞病毒感染等，常是致死的原因。

【病理】

HIV感染后可见淋巴结和胸腺等免疫器官病变。淋巴结呈反应性病变和肿瘤性病变两种。早期表现是淋巴组织反应性增生，随后可出现类血管免疫母细胞淋巴结病，继之淋巴结内淋巴细胞稀少，生发中心空虚。脾脏小动脉周围T细胞区和脾小结淋巴细胞稀少，无生发中心或完全丧失淋巴成分。胸腺上皮严重萎缩，缺少胸腺小体。艾滋病患儿往往发生严重的机会性感染，其病理改变因病原体不同而异。

HIV常侵犯中枢神经系统，病变包括胶质细胞增生、灶性坏死、血管周围炎性浸润、多核巨细胞形成和脱髓现象。

【临床表现】

AIDS的分类　患儿症状和体征的发生、发展和免疫系统受损程度及患儿机体器官功能状态相关，1994年美国疾病控制中心根据临床表现和免疫状态将HIV感染进行分类，根据临床表现分为：无临床表现(N)、轻度临床表现(A)、中度临床表现(B)和严重临床表现(C)。结合免疫学状况又可分为：无免疫学抑制(N1、A1、B1和C1)、中度免疫学抑制(N2、A2、B2和C2)和严重免疫学抑制(N3、A3、B3和C3)。

(1) 无临床表现(N)：儿童无任何感染的症状和体征，或仅有轻微临床表现中的一个情况。

(2) 轻度临床表现(A)：儿童具有下列2个或更多的表现，但无中度和严重临床表现期的情况：淋巴结病(>0.5cm，发生在2个部位以上，双侧对称分布)；肝肿大；脾肿大；皮炎；腮腺炎；反复或持续性上呼吸道感染、鼻窦炎或中耳炎。

笔记

(3) 中度临床表现(B):除A类表现外,尚有以下表现:

1) 贫血(Hb<80g/L),中性粒细胞减少($<1\times10^9$/L),或血小板减少($<100\times10^9$/L),持续30天。

2) 细菌性脑膜炎、肺炎或败血症(纯培养)。

3) 6个月婴儿持续2个月以上的口腔念珠菌病。

4) 心肌病。

5) 发生于出生后1个月内的巨细胞病毒感染、反复和慢性腹泻、肝炎。

6) 单纯疱疹病毒性口腔炎,1年内发作2次以上;单纯疱疹病毒性毛细支气管炎、肺炎或食管炎,发生于出生1个月内。

7) 带状疱疹至少发作2次或不同皮损部位。

8) 平滑肌肉瘤伴有EB病毒感染。淋巴样间质性肺炎或肺淋巴样增生综合征。

9) 肾病。

10) 诺卡菌属感染,持续发热1个月以上。

11) 弓形虫感染发生于出生后1个月内。

12) 播散性水痘。

(4) 严重临床表现(C):包括以下情况:

1) 严重反复和多发性细菌感染,如脓毒血症、肺炎、脑膜炎、骨关节感染和深部脓肿,不包括中耳炎、皮肤黏膜脓肿和导管插入引起的感染。

2) 念珠菌感染累及食管、气管、支气管和肺;深部真菌感染,呈播散性(肺、肺门和颈淋巴结以外的区域)。

3) 隐球菌感染伴持续腹泻1个月以上。

4) 巨细胞病毒感染发生于出生1个月内,累及肝、脾和淋巴结以外的区域。

5) 脑病:以下表现之一,至少持续2个月,找不到其他原因者:①发育滞后或倒退,智能倒退;②脑发育受损;头围测定证实为后天性小头畸形或CT/MRI证实为脑萎缩;③后天性系统性运动功能障碍:瘫痪、病理性反射征、共济失调和敏捷运动失调,具有其中2项者。

6) 单纯疱疹病毒性黏膜溃疡持续1个月以上,或单纯疱疹病毒性支气管炎、肺炎或食管炎发生于出生1个月以后。

7) 组织胞浆菌病累及肺、肺门和颈淋巴结以外的区域。

8) 卡波西肉瘤;淋巴瘤(Burkitt淋巴瘤或免疫母细胞性、B细胞性、大细胞性或免疫学表型不明性)。

9) 结核病,肺外播散型。

10) 卡氏肺囊虫性肺炎。

11) 进行性多发性白质性脑病。

12) 沙门菌属(非伤寒)脓毒血症,反复发作。

13) 脑弓形虫感染发生于出生1个月以后。

14) 消耗综合征:

A. 体重持续丧失基线的10%;

B. 大于1岁者的体重-年龄曲线下降25个百分位;

C. 出生1个月后体重-身高曲线下降5个百分位;同时伴有:①慢性腹泻(每天至少2次稀便持续1个月以上);②发热1个月以上(持续性或间歇性)。

【实验室检查】

1. 病原学诊断

(1) 病毒抗体检测:是初筛试验的主要手段,包括:

1) 初筛试验:血清或尿的酶联免疫吸附试验,血快速试验。

笔记

2）确认试验：蛋白印迹试验或免疫荧光检测试验。病毒抗体检查对小于 18 个月龄小儿的诊断存在局限性。

(2) 病毒分离：目前常采用的方法是将受检者周围血单个核细胞（PBMCs）与经植物血凝素（PHA）激活 3 天的正常人 PBMCs 共同培养（加入 IL-2 10U/ml）。3 周后观察细胞病变，检测逆转录酶或 P24 抗原或病毒核酸（PCR），确定有无 HIV。目前一般只用于实验研究，不作为诊断指标。

(3) 抗原检测：主要是检测病毒核心抗原 P24，一般在感染后 1~2 周内即可检出。

(4) 病毒核酸检测：利用 PCR 或连接酶链反应（LCR）技术，可检出微量病毒核酸。

2. 免疫缺陷的实验诊断

(1) 血淋巴细胞亚群分析：$CD4^+/CD8^+$ 倒置、自然杀伤细胞活性降低、皮肤迟发型变态反应减退或消失，抗淋巴细胞抗体和抗精子抗体、抗核抗体阳性。β_2 微球蛋白增高，尿中新蝶呤升高。

(2) 各种机会性感染病原的检查、诊断：应尽早进行，以便及时明确感染原，实施针对性治疗。

【诊断】

我国目前对婴幼儿早期诊断的策略是：婴儿出生后 6 周采集第一份血样本，若第一份血样本检测呈阳性反应，尽快再次采集第二份血样本进行检测。若两份血样本检测均呈阳性反应，报告"婴儿 HIV 感染早期诊断检测结果阳性"，诊断儿童 HIV 感染 。

2002 年中华医学会儿科学会感染学组与免疫学组共同制订了小儿 HIV 感染和 AIDS 的诊断标准。

1. 小儿无症状 HIV 感染

(1) 流行病史：① HIV 感染母亲所生的婴儿；②输入未经 HIV 抗体检测的血液或血液制品史。

(2) 临床表现：无任何症状、体征。

(3) 实验室检查：≥18 个月儿童，HIV 抗体阳性，经确认试验证实；患儿血浆中 HIV RNA 阳性。

(4) 确诊标准：①≥18 个月小儿，具有相关流行病学史，实验室检查中任何一项阳性可确诊；②<18 个月小儿，具备相关流行病学史，2 次不同时间的血浆样本 HIV RNA 阳性可确诊。

2. 小儿 AIDS

(1) 流行病学史：同无症状 HIV 感染。

(2) 临床表现：不明原因的持续性全身淋巴结肿大（直径 >1cm）、肝脾肿大、腮腺炎；不明原因的持续性发热超过 1 个月；慢性反复发作性腹泻；生长发育迟缓；体重下降明显（3 个月下降 > 基线 10%）；迁延难愈的间质性肺炎和口腔真菌感染；常发生各种机会性感染等。与成人 AIDS 相比，小儿 AIDS 的特点为：① HIV 感染后，潜伏期短、起病较急、进展快；②偏离正常生长曲线的生长停滞是小儿 HIV 感染的一种特殊表现；③易发生反复的细菌感染，特别是对多糖荚膜细菌更易感染；④慢性腮腺炎和淋巴细胞性间质性肺炎常见；⑤婴幼儿易发生脑病综合征，且发病早、进展快、预后差。

(3) 实验室检查：HIV 抗体阳性并经确认试验证实，患儿血浆中 HIV RNA 阳性；外周血 $CD4^+$T 淋巴细胞总数减少，$CD4^+$T 淋巴细胞占淋巴细胞的百分比减少（表 9-5）。

表 9-5　AIDS 患儿 $CD4^+$ 细胞计数和 $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比与免疫状况分类

免疫学分类	小于 1 岁（%）	1~5 岁（%）	6~12 岁（%）
无抑制	≥1500/mm^3（≥25）	≥1000/mm^3（≥25）	≥500/mm^3（≥25）
中度抑制	750~1499/mm^3（15~24）	500~999/mm^3（15~24）	200~499/mm^3（15~24）
重度抑制	<750/mm^3（<15）	<500/mm^3（<15）	<200/mm^3（<15）

(4) 确诊标准：患儿具有一项或多项临床表现，≥18 个月患儿 HIV 抗体阳性（经确认试验证

笔记

实）或 HIV RNA 阳性可确诊；<18 个月患儿 2 次不同时间的样本 HIV RNA 阳性可确诊。有条件者应做 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数和百分比以评估免疫状况（表 9-5）。

【治疗】

1. 抗逆转录病毒治疗的指征 最近对 HIV 感染发病机制的了解和新的抗逆转录病毒药物的出现，使 HIV 感染的治疗已发生了很大变化。所有抗逆转录病毒药物均可用于儿童病例，目前使用抗病毒药物的指征为：HIV 感染的临床症状，包括临床表现 A、B 或 C；$CD4^+T$ 淋巴细胞绝对数或百分比下降，达到中度或严重免疫抑制；年龄在 1 岁以内的患儿，无论其临床、免疫学或病毒负荷状况；年龄大于 1 岁的患儿，无临床症状，除非能明确其临床疾病进展的危险性极低或存在其他需延期治疗的因素，也主张早期治疗。应严密监测未开始治疗的病例的临床、免疫学和病毒负荷状态。

一旦发现以下情况即开始治疗：HIV RNA 复制物数量极高或进行性增高；$CD4^+T$ 淋巴细胞绝对数或百分比很快下降，达到中度免疫学抑制；出现临床症状。

2. 抗病毒治疗

(1) 核苷类逆转录酶抑制剂：如齐多夫定（zidovudine，AZT）、二脱氧肌苷（DDI）、拉米夫定（lamivudine，STC）和司坦夫定（strvudine，d4T），此类药物能选择性地与 HIV 逆转录酶结合，并渗入正在延长的 DNA 链中，使 DNA 链终止，从而抑制 HIV 的复制和转录。

(2) 非核苷类逆转录酶抑制剂：如奈韦拉平（nevirapine，NVP）、地拉韦定（DLR），其主要作用于 HIV 逆转录酶的某个位点，使其失去活性，从而抑制 HIV 复制。

(3) 蛋白酶抑制剂：如沙奎那韦（saquinavir）、地拉韦定（indinavir，IDV）、奈非那韦（nelfinavir）和利托那韦（ritonavir），其机制是通过抑制蛋白酶，即阻断 HIV 复制和成熟过程中所必需的蛋白质的合成，从而抑制 HIV 的复制。

单用一种药物治疗效果差，目前提倡 2 种以上药物联合治疗，但药物最佳搭配并无定论。已确诊的 AIDS 患儿应转入指定医院接受治疗。

3. 免疫学治疗 基因重组 IL-2 与抗病毒药物同时应用对改善免疫功能是有益的，IL-12 是另一个有治疗价值的细胞因子，体外实验表明 IL-12 能增强免疫细胞杀伤被 HIV 感染细胞的能力。

4. 支持及对症治疗 包括输血及营养支持疗法，补充维生素，特别是维生素 B_{12} 和叶酸。

5. 抗感染和抗肿瘤治疗 发生感染或肿瘤时应给予相应的治疗。

【预防】

儿童 AIDS 的预防应特别注意以下几点：①普及艾滋病知识，减少育龄期女性感染 HIV；② HIV 感染者避免妊娠，HIV 感染或 AIDS 孕妇应规劝其终止妊娠或尽量进行剖宫产；③严格禁止高危人群献血，在供血员中必须除外 HIV 抗体阳性者；④HIV 抗体阳性母亲及其新生儿应服用 AZT，以降低母婴传播的几率；⑤严格控制血液及各种血制品的质量；⑥疫苗预防：美国 Vax Gen 公司研制的 AIDS VAX 疫苗是利用基因重组技术，以 HIV-Ⅰ的糖蛋白 gp120 为靶位点，目前正在美国和泰国等地进行三期临床试验。

第四节 风湿性疾病概述

自身免疫性反应是由于不同原因（包括物理、化学和生物学因子）诱导的宿主异常免疫反应，将自身组织和细胞作为靶向。若此种自身免疫反应非常强烈，引起组织严重和持久的结构和功能破坏，出现临床症状，则称为自身免疫性疾病。

风湿性疾病（rheumatic diseases）是一组病因不明的自身免疫性疾病，因主要累及不同脏器的结缔组织和胶原纤维，故曾称为结缔组织疾病。虽然其病因不明，但一般认为几乎所有风湿

笔记

性疾病的发病机制均有其共同规律，即感染原刺激具有遗传学背景（多基因遗传）的个体，发生异常的自身免疫反应。

除经典的风湿性疾病（如风湿热、系统性红斑狼疮、皮肌炎、硬皮病、类风湿关节炎等）外，许多以往病因不明的血管炎性综合征，如过敏性紫癜和川崎病等，现已明确为自身免疫性疾病，并纳入风湿性疾病的范畴。另一些病因不明的疾病，现也确认其发病机制为自身免疫性反应所致，如肾小球肾炎、1型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎、重症肌无力、吉兰－巴雷综合征、克罗恩病和原发性血小板减少性紫癜等，未归人自身免疫性疾病中，仍分类于各系统性疾病里。

虽然风湿热发病率近年已明显下降，但仍是儿童时期最常见的风湿性疾病之一。川崎病、过敏性紫癜和幼年类风湿关节炎是常见的儿童时期风湿性疾病。

儿童风湿性疾病的临床特点有别于成人。一些儿童风湿性疾病的全身症状较成人明显，如全身性起病型幼年类风湿关节炎。儿童系统性红斑狼疮病程较急，预后较成人差。与多数成人风湿性疾病的慢性过程不同，川崎病和过敏性紫癜很少复发。

第五节　风　湿　热

风湿热（rheumatic fever，RF）是一种由咽喉部感染A组乙型溶血性链球菌后反复发作的急性或慢性风湿性疾病，主要累及关节、心脏、皮肤和皮下组织，偶可累及中枢神经系统、血管、浆膜及肺、肾等内脏。临床表现以关节炎和心脏炎为主，可伴有发热、皮疹、皮下结节、舞蹈病等。本病发作呈自限性，急性发作时通常以关节炎较为明显，急性发作后常遗留轻重不等的心脏损害，尤其以瓣膜病变最为显著，形成慢性风湿性心脏病或风湿性瓣膜病。发病可见于任何年龄，最常见为5~15岁的儿童和青少年，3岁以内的婴幼儿极为少见。一年四季均可发病，以冬春多见；无性别差异。

目前风湿热的发病率已明显下降，病情也明显减轻，但在发展中国家，风湿热和风湿性心脏病仍常见和严重。我国各地发病情况不一，风湿热总发病率约为22/10万，其中风湿性心脏病患病率为0.22‰，虽低于其他发展中国家，仍明显高于西方发达国家。我国农村和边远地区发病率仍然很高，且近年来风湿热发病率有回升趋势，应值得重视。

【病因和发病机制】

1. 病因　风湿热是A组乙型溶血性链球菌咽峡炎后的晚期并发症。约0.3%~3%因该菌引起的咽峡炎患儿于1~4周后发生风湿热。皮肤及其他部位A组乙型溶血性链球菌感染不会引起风湿热。影响本病发生的因素有：①链球菌在咽峡部存在时间越长，发病的机会越大；②特殊的致风湿热A组溶血性链球菌菌株，如M血清型（甲组1~48型）和黏液样菌株；③患儿的遗传学背景，一些人群具有明显的易感性。

2. 发病机制

（1）分子模拟：A组乙型溶血性链球菌的抗原性很复杂，各种抗原分子结构与机体器官抗原存在同源性，机体的抗链球菌免疫反应可与人体组织产生免疫交叉反应，导致器官损害，这是风湿热发病的主要机制。这些交叉抗原包括：

1）荚膜由透明质酸组成，与人体关节、滑膜有共同抗原。

2）细胞壁外层蛋白质中M蛋白和M相关蛋白、中层多糖中N-乙酰葡糖胺和鼠李糖均与人体心肌和心瓣膜有共同抗原。

3）细胞膜的脂蛋白与人体心肌肌膜和丘脑下核、尾状核之间有共同抗原。

（2）自身免疫反应：人体组织与链球菌的分子模拟导致的自身免疫反应包括：

1）免疫复合物病：与链球菌抗原模拟的自身抗原与抗链球菌抗体可形成循环免疫复合物沉

笔记

积于人体关节滑膜、心肌、心瓣膜,激活补体成分产生炎性病变。

2) 细胞免疫反应异常:①周围血淋巴细胞对链球菌抗原的增殖反应增强,患儿 T 淋巴细胞具有对心肌细胞的细胞毒作用;②患者外周血对链球菌抗原诱导的白细胞移动抑制试验增强,淋巴细胞母细胞化和增殖反应降低,自然杀伤细胞功能增加;③患者扁桃体单核细胞对链球菌抗原的免疫反应异常。

(3) 遗传背景:有人发现 HLA-B35、HLA-DR2、HLA-DR4 和淋巴细胞表面标记 D8/17$^+$ 等与发病有关,但还应进一步进行多中心研究才能证实该病是否为多基因遗传性疾病和相应的相关基因。

(4) 毒素:A 组链球菌还可产生多种外毒素和酶类,直接对人体心肌和关节有毒性作用,但并未得到确认。

【病理】

1. 急性渗出期 受累部位,如心脏、关节、皮肤等结缔组织变性和水肿,淋巴细胞和浆细胞浸润;心包膜纤维素性渗出,关节腔内浆液性渗出。本期持续约 1 个月。

2. 增生期 主要发生于心肌和心内膜(包括心瓣膜),特点为形成风湿小体(Aschoff 小体),小体中央为胶原纤维素样坏死物质,外周有淋巴细胞、浆细胞和巨大的多核细胞(风湿细胞)。风湿细胞呈圆形或椭圆形,含有丰富的嗜碱性胞浆,胞核有明显的核仁。此外,风湿小体还可分布于肌肉及结缔组织,好发部位为关节处皮下组织和腱鞘,形成皮下小结,是诊断风湿热的病理依据,表示风湿活动。本期持续约 3~4 个月。

3. 硬化期 风湿小体中央变性和坏死物质被吸收,炎症细胞减少,纤维组织增生和瘢痕形成。心瓣膜边缘可有嗜伊红性疣状物,瓣膜增厚,形成瘢痕。二尖瓣最常受累,其次为主动脉瓣,很少累及三尖瓣。此期约持续 2~3 个月。

此外,大脑皮质、小脑、基底核可见散在非特异性细胞变性和小血管透明变性。

【临床表现】

急性风湿热发生前 1~6 周常有链球菌咽峡炎病史。如发热、咽痛、颌下淋巴结肿大、咳嗽等症状。风湿热多呈急性起病,亦可为隐匿性进程。风湿热有 5 个主要表现:游走性多发性关节炎、心脏炎、皮下结节、环形红斑、舞蹈病,这些表现可以单独出现或合并出现。皮肤和皮下组织的表现不常见,通常只发生在已有关节炎、舞蹈病或心脏炎的患者中。发热和关节炎是最常见的主诉。

1. 一般表现 急性起病者发热在 38~40℃间,无一定热型,1~2 周后转为低热。隐匿起病者仅为低热或无发热。其他表现有精神不振、疲倦、胃纳不佳、面色苍白、多汗、鼻出血、关节痛和腹痛等,个别有胸膜炎和肺炎。如未经治疗,一次急性风湿热发作一般不超过 6 个月;未进行预防的患者常反复发作。

2. 心脏炎 约 40%~50% 的风湿热患者累及心脏,是风湿热唯一的持续性器官损害。首次风湿热发作时,一般于起病 1~2 周内出现心脏炎的症状。初次发作时以心肌炎和心内膜炎最多见,同时累及心肌、心内膜和心包膜者,称为全心炎。

(1) 心肌炎:轻者可无症状,重者可伴不同程度的心力衰竭;安静时心动过速,与体温升高不成比例;心脏扩大,心尖搏动弥散;心音低钝,可闻及奔马律;心尖部轻度收缩期吹风样杂音,75% 的初发患儿主动脉瓣区可闻及舒张中期杂音。X 线检查心脏扩大,心脏搏动减弱;心电图示 PR 间期延长,伴有 T 波低平和 ST 段异常,或有心律失常。

(2) 心内膜炎:主要侵犯二尖瓣和(或)主动脉瓣,造成关闭不全。二尖瓣关闭不全表现为心尖部 2~3/6 级吹风样全收缩期杂音,向腋下传导,有时可闻及二尖瓣相对狭窄所致舒张中期杂音;主动脉瓣关闭不全时胸骨左缘第 3 肋间可闻及舒张期叹气样杂音。急性期瓣膜损害多为充血水肿,恢复期可逐渐消失。多次复发可造成心瓣膜永久性瘢痕形成,导致风湿性心瓣膜病。

笔记

超声心动图检查能更敏感地发现临床听诊无异常的隐匿性心瓣膜炎。

(3) 心包炎：积液量很少时，临床上难以发现，可有心前区疼痛，有时于心底部听到心包摩擦音。积液量多时心前区搏动消失，心音遥远，有颈静脉怒张、肝肿大等心包填塞表现。X 线检查心影向两侧扩大呈烧瓶形；心电图示低电压，早期 ST 段抬高，随后 ST 段回到等电线，并出现 T 波改变；超声心动图可确诊少量心包积液。临床上有心包炎表现者，提示心脏炎严重，易发生心力衰竭。

风湿性心脏炎初次发作约有 5%~10% 的患儿发生充血性心力衰竭，再发时发生率更高。风湿性心脏瓣膜病患儿伴有心力衰竭者，提示有活动性心脏炎存在。

3. 关节炎 约占急性风湿热总数的 50%~60%，典型病例为游走性多关节炎，以膝、踝、肘、腕等大关节为主。表现为关节红、肿、热、痛，活动受限。每个受累关节持续数日后自行消退，愈后不留畸形，但此起彼伏，可延续 3~4 周。

4. 舞蹈病 占风湿热患儿的 3%~10%，也称 Sydenham 舞蹈病。表现为全身或部分肌肉的无目的不自主快速运动，如伸舌歪嘴、挤眉弄眼、耸肩缩颈、语言障碍、书写困难、细微动作不协调等，兴奋或注意力集中时加剧，入睡后即消失。患儿常伴肌无力和情绪不稳定。舞蹈病常在其他症状出现后数周至数月出现；如风湿热其他症状较轻，舞蹈病可能为首发症状。舞蹈病病程 1~3 个月，个别病例在 1~2 年内反复发作。少数患儿遗留不同程度的神经精神后遗症，如性格改变、偏头痛、细微运动不协调等。

5. 皮肤症状

(1) 环形红斑：出现率为 6%~25%。环形或半环形边界明显的淡色红斑，大小不等，中心苍白，出现在躯干和四肢近端，呈一过性，或时隐时现，呈迁延性，可持续数周。

(2) 皮下小结：见于 2%~16% 的风湿热患儿，常伴有严重心脏炎，呈坚硬无痛结节，与皮肤不粘连，直径为 0.1~1cm，出现于肘、膝、腕、踝等关节伸面，或枕部、前额头皮以及胸、腰椎脊突的突起部位，约经 2~4 周消失。

【辅助检查】

1. 链球菌感染证据 20%~25% 的咽拭子培养可发现 A 组乙型溶血性链球菌，链球菌感染 1 周后血清抗链球菌溶血素 O（ASO）滴度开始上升，2 个月后逐渐下降。50%~80% 的风湿热患儿 ASO 升高，同时测定抗脱氧核糖核酸酶 B（anti-DNase B）、抗链球菌激酶（ASK）、抗透明质酸酶（AH）则阳性率可提高到 95%。

2. 风湿热活动指标 包括白细胞计数和中性粒细胞增高、血沉增快、C- 反应蛋白阳性、α_2 球蛋白和黏蛋白增高等，但仅能反映疾病的活动情况，对诊断本病并无特异性。

【诊断和鉴别诊断】

1. Jones 诊断标准 风湿热的诊断有赖于临床表现和实验室检查的综合分析。1992 年修改的 Jones 诊断标准包括 3 个部分：①主要指标；②次要指标；③链球菌感染的证据。在确定链球菌感染证据的前提下，有两项主要表现或一项主要表现伴两项次要表现即可作出诊断（表 9-6）。近年由于风湿热不典型和轻症病例增多，如果强行执行 Jones 标准，易造成诊断失误。因此，对比 1992 年修订的 Jones 标准，2002~2003 年 WHO 标准对风湿热进行了分类诊断，并作出了如下改变：①对伴有风湿性心脏病的复发性风湿热的诊断明显放宽，只需具有 2 项次要表现及前驱链球菌感染证据即可确立诊断；②对隐匿发病的风湿性心脏炎和舞蹈病的诊断也放宽，不需要其他主要表现，即使前驱链球菌感染证据缺如，也可作出诊断；③对多关节炎、多关节痛或单关节炎可能发展为风湿热给予重视，以避免误诊及漏诊。

确诊风湿热后，应尽可能明确发病类型，应特别了解是否存在心脏损害。以往有风湿热病史者，应明确是否有风湿热活动。

笔记

表 9-6　Jones 诊断标准（1992 年修订）

主要表现	次要表现	链球菌感染的证据
1. 心脏炎	1. 临床表现	1. 近期患过猩红热
(1) 杂音	(1) 既往风湿热病史	2. 咽培养溶血性链球菌阳性
(2) 心脏增大	(2) 关节痛 a	3. ASO 或风湿热抗链球菌抗体增高
(3) 心包炎	(3) 发热	
(4) 充血性心力衰竭		
2. 多发性关节炎	2. 实验室检查	
3. 舞蹈病	(1) ESR 增快、CRP 阳性、白细胞增多、贫血	
4. 环形红斑	(2) 心电图[b]：PR 间期延长，QT 间期延长	
5. 皮下小结节		

注：a，如关节炎已列为主要表现，则关节痛不能作为一项次要表现；b，如心脏炎已列为主要表现，则心电图不能作为一项次要表现。如有前驱的链球菌感染证据，并有 2 项主要表现或 1 项主要表现加 2 项次要表现，高度提示可能为急性风湿热。但对以下 3 种情况，又找不到风湿热病因者，可不必严格遵循上述诊断标准：①以舞蹈病为唯一临床表现者；②隐匿发病或缓慢发生的心脏炎；③有风湿热史或现患风湿性心脏病，当再次感染 A 组链球菌时，有风湿热复发的高度危险者

2. 鉴别诊断　风湿热需与下列疾病进行鉴别：

（1）与风湿性关节炎的鉴别

1）幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）：多于 3 岁以下起病，常侵犯指（趾）小关节，关节炎无游走性特点。反复发作后遗留关节畸形，X 线骨关节摄片可见关节面破坏、关节间隙变窄和邻近骨骼骨质疏松。

2）急性化脓性关节炎：为全身脓毒血症的局部表现，中毒症状重，好累及大关节，血培养阳性，常为金黄色葡萄球菌。

3）急性白血病：除发热、骨关节疼痛外，有贫血、出血倾向，肝、脾及淋巴结大。周围血片可见幼稚白细胞，骨髓检查可予鉴别。

4）非特异性肢痛：又名“生长痛”，多发生于下肢，夜间或入睡尤甚，喜按摩，局部无红肿。

（2）与风湿性心脏炎的鉴别

1）感染性心内膜炎：先天性心脏病或风湿性心脏病合并感染性心内膜炎时，易与风湿性心脏病伴风湿活动相混淆，贫血、脾肿大、皮肤瘀斑或其他栓塞症状有助诊断，血培养可获阳性结果，超声心动图可看到心瓣膜或心内膜有赘生物。

2）病毒性心肌炎：近年单纯风湿性心肌炎病例日渐增多，与病毒性心肌炎难以区别。一般而言，病毒性心肌炎杂音不明显，较少发生心内膜炎，较多出现期前收缩等心律失常，实验室检查可发现病毒感染的证据。

【治疗】

风湿热的治疗目标是：清除链球菌感染，去除诱发风湿热的病因；控制临床症状，使心脏炎、关节炎、舞蹈病及风湿热症状迅速缓解，解除风湿热带来的痛苦；处理各种并发症，提高患者的身体素质和生活质量，延长寿命。

1. 休息　卧床休息的期限取决于心脏受累的程度和心功能状态。急性期无心脏炎患儿卧床休息 2 周，随后逐渐恢复活动，于 2 周后达正常活动水平；心脏炎无心力衰竭患儿卧床休息 4 周，随后于 4 周内逐渐恢复活动；心脏炎伴充血性心力衰竭患儿则需卧床休息至少 8 周，在以后 2~3 个月内逐渐增加活动量。

2. 清除链球菌感染　应用青霉素 80 万单位肌内注射，每日 2 次，持续 2 周，以彻底清除链球菌感染。青霉素过敏者可改用其他有效抗生素，如红霉素等。

笔记

3. 抗风湿热治疗　心脏炎时宜早期使用糖皮质激素，泼尼松每日 2mg/kg，最大量≤60mg/d，分次口服，2~4 周后减量，总疗程 8~12 周。无心脏炎的患儿可用非甾体抗炎药，如阿司匹林，每日 100mg/kg，最大量≤3g/d，分次服用，2 周后逐渐减量，疗程 4~8 周。

4. 其他治疗　有充血性心力衰竭时应视为心脏炎复发，及时静脉注射大剂量糖皮质激素，如氢化可的松或甲泼尼龙，每日 1 次，剂量为 10~30mg/kg，共 1~3 次。多数情况下，在用药后 2~3 天即可控制心力衰竭，应慎用或不用洋地黄制剂，以免发生洋地黄中毒。应予以低盐饮食，必要时氧气吸入、给予利尿剂和血管扩张剂。舞蹈病时可用苯巴比妥、地西泮等镇静剂。关节肿痛时应予制动。

【预后和预防】

风湿热的预后主要取决于心脏炎的严重程度、首次发作时是否得到正确的抗风湿热治疗以及是否采取正规抗链球菌治疗。心脏炎者易于复发，预后较差，尤以严重心脏炎伴充血性心力衰竭的患儿为甚。

每 3~4 周肌内注射苄星青霉素（长效青霉素，benzathine penicilline）120 万单位，预防注射期限至少 5 年，最好持续至 25 岁；有风湿性心脏病者，宜进行终身药物预防。对青霉素过敏者可改用红霉素类药物口服，每月口服 6~7 天，持续时间同前。

风湿热或风湿性心脏病患儿，当拔牙或行其他手术时，术前、术后应用抗生素以预防感染性心内膜炎。

第六节　幼年特发性关节炎

幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）是儿童时期常见的风湿性疾病，以慢性关节滑膜炎为主要特征，伴全身多脏器功能损害。是小儿时期残疾或失明的重要原因。该病命名繁多，如幼年类风湿关节炎（juvenile rheumatoid arthritis，JRA）、Still 病、幼年慢性关节炎（juvenile chronic arthritis，JCA）、幼年型关节炎（juvenile arthritis，JA）等。为了便于国际间协作组对这类疾病的遗传学、流行病学、转归和治疗方案实施等方面进行研究，2001 年国际风湿病学会联盟（ILAR）儿科常委专家会议将“儿童时期（16 岁以下）不明原因关节肿胀、疼痛持续 6 周以上者”，命名为幼年特发性关节炎（JIA）。各地分类比较见表 9-7。

表 9-7　幼年特发性关节炎分类与美国和欧洲分类的比较

美国风湿病学会（ACR）	欧洲风湿病联盟（EULAR）	国际风湿病联盟（ILAR）
幼年类风湿关节炎（JRA）	幼年慢性关节炎（JCA）	幼年特发性关节炎（JIA）
全身型	全身型	全身型
多关节炎型	多关节炎型 JCA	多关节炎型（RF 阴性）
	幼年类风湿关节炎	多关节炎型（RF 阳性）
少关节炎型	少关节炎型	少关节炎型
		持续型
		扩展型
	银屑病性关节炎（JpsA）	银屑病性关节炎
	幼年强直性脊柱炎（JAS）	与附着点炎症相关的关节炎
		其他关节炎

【病因和发病机制】

病因至今尚不明确，可能与多种因素有关。

1. 感染因素　虽有许多关于细菌（链球菌、耶尔森菌、志贺菌、空肠弯曲菌和沙门菌属等）、

笔记

病毒(细小病毒 B_{19}、风疹病毒和 EB 病毒等)、支原体和衣原体感染与本病有关的报道,但都不能证实是诱导本病的直接原因。

2. 遗传因素 很多资料证实 JIA 具有遗传学背景,研究最多的是人类白细胞抗原(HLA),具有 HLA-DR4(特别是 DR1*0401)、DR8(特别是 DRB1*0801)和 DR5(特别是 DR1*1104)位点者是 JIA 的易发病人群。其他与 JIA 发病有关的 HLA 位点为 HLA-DR6、HLA-A2 等。也发现另外一些 HLA 位点与 JIA 发病有关。

3. 免疫学因素 有许多研究证实 JIA 为自身免疫性疾病:①部分患儿血清和关节滑膜液中存在类风湿因子(RF,抗变性 IgG 抗体)和抗核抗体(ANA)等自身抗体;②关节滑膜液中有 IgG 包涵体和类风湿因子的吞噬细胞(类风湿关节炎细胞,RAC);③多数患儿的血清 IgG、IgM 和 IgA 上升;④外周血 $CD4^+$T 细胞克隆扩增;⑤血清炎症细胞因子明显增高。

综上所述,JIA 的发病机制可能为:各种感染性微生物的特殊成分作为外来抗原,作用于具有遗传学背景的人群,激活免疫细胞,通过直接损伤或分泌细胞因子、自身抗体触发异常免疫反应,引起自身组织的损害和变性。尤其是某些细菌、病毒的特殊成分(如 HSP)可作为超抗原,直接与具有特殊可变区 β 链(Vβ)结构的 T 细胞受体(TCR)结合而激活 T 细胞,激发免疫损伤。自身组织变性成分(内源性抗原),如变性 IgG 或变性的胶原蛋白,也可作为抗原引发针对自身组织成分的免疫反应,进一步加重免疫损伤。

【JIA 的分类及临床表现】

幼年特发性关节炎分类及各型幼年特发性关节炎的定义、临床特点

(1) 全身型关节炎(systemic JIA):任何年龄皆可发病,但大部分起病于 5 岁以前:

1) 定义:每日发热至少 2 周以上,伴有关节炎,同时伴随以下 2)~5)项中的一项或更多症状。

2) 短暂的、非固定的红斑样皮疹。

3) 淋巴结肿大。

4) 肝脾肿大。

5) 浆膜炎:如胸膜炎及心包炎。

6) 应排除下列情况:①银屑病患者;②8 岁以上 HLA-B27 阳性的男性关节炎患儿;③家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关的疾病(强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前葡萄膜炎或骶髂关节炎);④两次类风湿因子阳性,两次间隔为 3 个月。

本型的发热呈弛张高热,每天体温波动在 36~40℃之间,其皮疹特点为随体温升降而出现或消退。关节症状主要是关节痛或关节炎,发生率在 80% 以上,为多关节炎或少关节炎,常在发热时加剧,热退后减轻或缓解。关节症状既可首发,又可在急性发病数月或数年后才出现。部分有神经系统症状。

(2) 多关节型:类风湿因子阴性(polyarticular JIA,RF negative)

1) 定义:发热最初 6 个月有 5 个关节受累,类风湿因子阴性。

2) 应排除下列情况:①银屑病患者;② 8 岁以上 HLA-B27 阳性的男性关节炎患儿;③家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关的疾病(强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前葡萄膜炎或骶髂关节炎);④两次类风湿因子阴性,两次间隔为 3 个月;⑤全身型 JIA。

本型任何年龄都可起病,但起病有两个高峰,即 1~3 岁和 8~10 岁,女孩多见。受累关节≥5 个,多为对称性,大小关节均可受累。颞颌关节受累时可致张口困难、小颌畸形。约有 10%~15% 的患者最终出现严重关节炎。

(3) 多关节型:类风湿因子阳性(polyarticular JIA,RF positive):

1) 定义:发热最初 6 个月有 5 个关节受累,类风湿因子阳性。

2) 应排除下列情况:①银屑病患者;② 8 岁以上 HLA-B27 阳性的男性关节炎患儿;③家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关的疾病(强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前葡

笔记

葡膜炎或骶髂关节炎)；④全身型 JIA。

本型发病亦以女孩多见，多于儿童后期起病。本型临床表现基本上与成人 RA 相同，关节症状较类风湿因子阴性组为重，后期可侵犯髋关节，最终约半数以上发生关节强直变形而影响关节功能。除关节炎表现外，可出现类风湿结节。

(4) 少关节型(oligoarticular JIA)

1) 定义：发病最初 6 个月有 1~4 个关节受累。疾病又分两个亚型：①持续型少关节型 JIA：整个疾病过程中关节受累均在 4 个以下；②扩展型少关节型 JIA：在疾病发病后 6 个月发展成关节受累≥5 个，约 20% 的患儿有此情况。

2) 应排除下列情况：①银屑病患者；②8 岁以上 HLA-B27 阳性的男性关节炎患儿；③家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关的疾病(强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前葡萄膜炎或骶髂关节炎)；④两次类风湿因子阳性，两次间隔为 3 个月；⑤全身型 JIA。

本型女孩多见，起病多在 5 岁以前。多为大关节受累，膝、踝、肘或腕等大关节为好发部位，常为非对称性。虽然关节炎反复发作，但很少致残。约 20%~30% 的患儿发生慢性虹膜睫状体炎而造成视力障碍，甚至失明。

(5) 与附着点炎症相关的关节炎(enthesitis related JIA，ERA)

1) 定义：关节炎合并附着点炎症或关节炎或附着点炎症，伴有以下情况中至少 2 项：①骶髂关节压痛或炎症性腰骶部及脊柱疼痛，而不局限在颈椎；② HLA-B27 阳性；③ 8 岁以上的男性患儿；④家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关的疾病(强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前葡萄膜炎或骶髂关节炎)。

2) 应排除下列情况：①银屑病患者；②两次类风湿因子阳性，两次间隔为 3 个月；③全身型 JIA。

本型以男孩多见，多于 8 岁以上起病。四肢关节炎常为首发症状，但以下肢大关节，如髋、膝、踝关节受累为多见，表现为肿、痛和活动受限。

骶髂关节病变可于病初发生，但多数于起病数月至数年后才出现。典型症状为下腰部疼痛，初为间歇性，数月或数年后转为持续性，疼痛可放射至臀部，甚至大腿。直接按压骶髂关节时有压痛。随着病情发展，腰椎受累时可致腰部活动受限，严重者病变可波及胸椎和颈椎，使整个脊柱呈强直状态。在儿童常只有骶髂关节炎的 X 线改变，而无症状和体征。

患儿还可有反复发作的急性虹膜睫状体炎和足跟疼痛，这是由于跟腱及足底筋膜与跟骨附着处炎症所致。本型 HLA-B27 阳性者占 90%，多有家族史。

(6) 银屑病性关节炎(psoriatic JIA)

1) 定义：1 个或更多的关节炎合并银屑病，或关节炎合并以下任何 2 项：①指(趾)炎；②指(趾)甲凹陷或指(趾)甲脱离；③家族史中一级亲属有银屑病。

2) 应排除下列情况：① 8 岁以上 HLA-B27 阳性的男性关节炎患儿；②家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关的疾病(强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前葡萄膜炎或骶髂关节炎)；③两次类风湿因子阳性，两次间隔为 3 个月；④全身型 JIA。

本型儿童时期罕见，发病以女性占多数，男女之比为 1∶2.5。表现为一个或几个关节受累，常为不对称性。大约有半数以上患儿有远端指间关节受累及指甲凹陷。关节炎可发生于银屑病发病之前或数月、数年后。40% 的患者有银屑病家族史。发生骶髂关节炎或强直性脊柱炎者，HLA-B27 阳性。

(7) 未定类的幼年特发性关节炎(undefined JIA)：不符合上述任何一项或符合上述两项以上类别的关节炎。

【诊断和鉴别诊断】

1. 辅助诊断　实验室检查的任何项目都不具备确诊价值，但可帮助了解疾病的程度和除外其他疾病。

笔记

(1) 炎症反应的证据:血沉明显加快,但少关节型患者的血沉结果多数正常。在多关节型和全身型患者中急性期反应物(C-反应蛋白、IL-1和IL-6等)增高,有助于随访时了解病程。

(2) 自身抗体

1) 类风湿因子(RF):RF阳性提示严重关节病变及有类风湿结节。RF阴性中约75%的患儿能检出隐匿型RF,对JIA患者的诊断有一定帮助。

2) 抗核抗体(ANA):40%的患儿出现低中滴度的ANA。

(3) 其他检查

1) 关节液分析和滑膜组织学检查:可鉴别化脓性关节炎、结核性关节炎、类肉瘤病、滑膜肿瘤等。

2) 血常规:常见轻中度贫血,外周血白细胞总数和中性粒细胞增高,可伴类白血病反应。

3) X线检查:早期(病程1年左右)X线仅显示软组织肿胀,关节周围骨质疏松,关节附近呈现骨膜炎。晚期才能见到关节面骨破坏,以手腕关节多见。

4) 其他影像学检查:骨放射性核素扫描、超声波和MRI均有助于发现骨关节损害。

2. 诊断依据 JIA的诊断主要依靠临床表现,采用排除诊断法。

(1) 定义:16岁以下儿童不明原因关节肿胀,持续6周以上者,诊断为幼年特发性关节炎。必须除外下列鉴别诊断中的疾病。

(2) 分类:参考上述各型幼年特发性关节炎的分类定义。

(3) 注意重型并发症的诊断:目前有报道JIA可能发生严重并发症,即巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome,MAS),其临床表现主要以发热、肝脾淋巴结增大、全血细胞减少、肝功能急剧恶化、凝血功能异常以及中枢神经系统表现为特征,重者甚至发生急性肺损伤及多脏器功能衰竭。实验室检查有血沉降低、血清铁蛋白增高、转氨酶及肌酶增高、血脂增高,白蛋白、纤维蛋白原降低等。骨髓穿刺活检可见吞噬血细胞。该病急性发病,进展迅速,死亡率极高,是风湿科遇到的急重症之一。主要认为是由于T淋巴细胞和巨噬细胞的活化和不可遏制的增生,导致细胞因子过度产生所致。大多数MAS发生于JIA全身型,但多关节型及少关节型JIA也有少量报道。

3. 鉴别诊断

(1) 以高热、皮疹等全身症状为主者应与以下疾病相鉴别:

1) 全身感染:败血症、结核、病毒感染。

2) 恶性病:白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞病、其他恶性肿瘤。

(2) 以外周关节受累为主者:应与风湿热、化脓性关节炎、关节结核、创伤性关节炎鉴别。

(3) 与其他风湿性疾病合并关节炎相鉴别:SLE、MCTD、血管炎综合征(过敏性紫癜、川崎病)。

(4) JIA需与以下疾病相鉴别:脊髓肿瘤、腰椎感染、椎间盘病变、先天性髋关节病变以及溃疡性结肠炎、局限性小肠炎、银屑病和瑞特综合征(Reiter's syndrome)合并脊柱炎。

【治疗】

JIA的治疗原则是:控制病变的活动度,减轻或消除关节疼痛和肿胀;预防感染和关节炎症加重;预防关节功能不全和残疾;恢复关节功能及生活与劳动能力。

1. 一般治疗 除急性发热外,不主张过多地卧床休息。宜鼓励患儿参加适当的运动,尽可能像正常儿童一样生活。定期进行裂隙灯检查以发现虹膜睫状体炎。心理治疗也重要,应克服患儿因慢性疾病或残疾造成的自卑心理,鼓励参加正常活动和上学;取得家长配合,增强他们战胜疾病的信心,使患儿的身心健康成长。

2. 药物治疗

(1) 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs):以肠溶阿司匹林(ASP)为代表,推荐剂量为每天60~90mg/kg,分4~6次口服。有效血浓度为200~300mg/L,约1~4周内见

笔记

效，病情缓解后逐渐减量，最后以最低临床有效剂量维持，可持续数月至数年。不良反应包括胃肠道反应，肝、肾功能损害，过敏反应等。近年由于发现 ASP 的不良反应较多，其他 NSAIDs 的使用逐渐增多，如萘普生（每天 10~15mg/kg，分 2 次）、布洛芬（50mg/kg，分 2~3 次）、双氯芬酸钠或尼美舒利（nimesulide）等。

（2）缓解病情抗风湿药（disease modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）：即二线药物，因为应用这类药物至出现临床疗效之间所需时间较长，故又称慢作用抗风湿药（slow acting anti-rheumatic drugs，SAARDs）。近年来认为，在患者尚未发生骨侵蚀或关节破坏时及早使用本组药物可以控制病情加重。

1）羟氯喹（hydroxychloroquine）：剂量为 5~6mg/（kg·d），不超过 0.25g/d，分 1~2 次服用。疗程 3 个月至 1 年。不良反应有视网膜炎、白细胞减少、肌无力和肝功能损害。

2）柳氮磺吡啶（sulfasalazine）：剂量为 50mg/（kg·d），服药 1~2 个月即可起效。副作用包括恶心、呕吐、皮疹、哮喘、贫血、溶血、骨髓抑制、中毒性肝炎和不育症。

3）其他：包括青霉胺（d-penicillamine）、金制剂（gold），如硫代苹果酸金钠（myochrysine）。

（3）肾上腺皮质激素：虽可减轻 JIA 关节炎症状，但不能阻止关节破坏，长期使用不良反应太大，而一旦停药将会严重复发。因此，糖皮质激素不作为首选或单独使用的药物，应严格掌握指征。临床应用适应证：

1）多关节型：NSAIDs 和 DMARDs 未能控制的严重患儿，加用小剂量泼尼松隔日顿服，可使原来不能起床或被迫坐轮椅者症状减轻，过着基本正常的生活。

2）全身型：非甾体抗炎药或其他药物治疗无效的全身型可加服泼尼松 0.5~1mg/（kg·d）（≤40mg/d），一次顿服或分次服用。一旦体温得到控制时即逐渐减量至停药。

3）少关节型：不主张用肾上腺皮质激素全身治疗，可酌情在单个病变关节腔内抽液后注入醋酸氢化可的松混悬剂局部治疗。

4）虹膜睫状体炎：轻者可用扩瞳剂及肾上腺皮质激素类眼药水点眼。对严重影响视力的患者，除局部注射肾上腺皮质激素外，需加用泼尼松口服。虹膜睫状体炎对泼尼松很敏感，无须大剂量。

对银屑病性关节炎不主张用肾上腺皮质激素。

（4）免疫抑制剂

1）甲氨蝶呤（methopterin，MTX）：剂量为 $10mg/m^2$，每周 1 次顿服。服药 3~12 周即可起效。MTX 不良反应较轻，有不同程度的胃肠道反应、一过性转氨酶升高、胃炎和口腔溃疡、贫血和粒细胞减少。长期使用可能发生 B 细胞淋巴瘤。对多关节型安全有效。

2）其他免疫抑制剂：可选择使用环孢素、环磷酰胺（CTX）、来氟米特和硫唑嘌呤、雷公藤多苷。但其治疗 JIA 的有效性与安全性尚需慎重评价。

（5）其他：大剂量 IVIG 治疗难治性全身发病型 JIA 的疗效尚未得到确认。抗肿瘤坏死因子（TNF）-α 单克隆抗体对多关节型 JIA 有一定疗效。

（6）中药制剂等：目前国内有报道中药提纯制剂白芍总苷治疗 JIA 有一定疗效。

3. 理疗（physical therapy）　对保持关节活动、肌力强度是极为重要的。尽早开始保护关节活动及维持肌肉强度的锻炼有利于防止发生或纠正关节残疾。

【预后】

JIA 总体预后较好，给予适当处理后 75% 的患者不会严重致残。并发症主要是关节功能丧失和虹膜睫状体炎所致的视力障碍。但就个例而言，预后难测，有些人在历经数年缓解后在成人期偶尔也会出现复发。有研究认为，IgM 型 RF 阳性滴度越高，预后越差。如果发生巨噬细胞活化综合征（macrophage activation syndrome，MAS），则死亡率高，预后差。

笔记

第七节 过敏性紫癜

过敏性紫癜(anaphylactoid purpura)又称亨-舒综合征(Henoch-Schonlein syndrome)(Henoch-Schonlein purpura,HSP),是以小血管炎为主要病变的系统性血管炎。临床特点为血小板不减少性紫癜,常伴关节肿痛、腹痛、便血、血尿和蛋白尿。多发生于2~8岁的儿童,男孩多于女孩;一年四季均有发病,以春秋两季居多。

【病因】

本病的病因尚未明确,虽然食物过敏(蛋类、乳类、豆类等)、药物(阿司匹林、抗生素等)、微生物(细菌、病毒、寄生虫等)、疫苗接种、麻醉、恶性病变等与过敏性紫癜发病有关,但均无确切证据。

近年关于链球菌感染导致过敏性紫癜的报道较多,约50%的过敏性紫癜患儿有链球菌性呼吸道感染史。但随后研究发现,有链球菌性呼吸道感染史者在过敏性紫癜患儿和健康儿童间并无差别。另有报道30%的过敏性紫癜肾炎患儿肾小球系膜有A组溶血性链球菌抗原(肾炎相关性血浆素受体,NAP1r)沉积;而非过敏性紫癜肾炎的NAP1r沉积率仅为3%。表明A组溶血性链球菌感染是诱发过敏性紫癜的重要原因。

【发病机制】

以B淋巴细胞多克隆活化为其特征,患儿T淋巴细胞和单核细胞CD40配体(CD40L)过度表达,促进B淋巴细胞分泌大量IgA和IgE。30%~50%的患儿血清IgA浓度升高,急性期外周血IgA^{+}B淋巴细胞数、IgA类免疫复合物或冷球蛋白均增高。IgA、补体C3和纤维蛋白沉积于肾小球系膜、皮肤和肠道毛细血管,提示本病为IgA免疫复合物疾病。血清肿瘤坏死因子-α和IL-6等前炎症因子升高。

本病家族中可同时发病,同胞中可同时或先后发病,有一定遗传倾向,部分患儿HLA-DRB1*07及HLA-DW35等基因表达增高或C2补体成分缺乏。

综上所述,过敏性紫癜的发病机制可能为:各种刺激因子,包括感染原和过敏原作用于具有遗传背景的个体,激发B细胞克隆扩增,导致IgA介导的系统性血管炎。

【病理】

过敏性紫癜的病理变化为广泛的白细胞碎裂性小血管炎,以毛细血管炎为主,亦可波及小静脉和小动脉。血管壁可见胶原纤维肿胀和坏死,中性粒细胞浸润,周围散在核碎片。间质水肿,有浆液性渗出,同时可见渗出的红细胞。内皮细胞肿胀,可有血栓形成。病变累及皮肤、肾脏、关节及胃肠道,少数涉及心、肺等脏器。在皮肤和肾脏荧光显微镜下可见IgA为主的免疫复合物沉积。过敏性紫癜肾炎的病理改变:轻者可为轻度系膜增生、微小病变、局灶性肾炎,重者为弥漫增殖性肾炎伴新月体形成。肾小球IgA性免疫复合物沉积也见于IgA肾病,但过敏性紫癜和IgA肾病的病程全然不同,不似同一疾病。

【临床表现】

多为急性起病,各种症状可以不同组合,出现先后不一,首发症状以皮肤紫癜为主,少数病例以腹痛、关节炎或肾脏症状首先出现。起病前1~3周常有上呼吸道感染史,可伴有低热、食欲不振、乏力等全身症状。

1. **皮肤紫癜** 反复出现皮肤紫癜为本病特征,多见于四肢及臀部,对称分布,伸侧较多,分批出现,面部及躯干较少。初起呈紫红色斑丘疹,高出皮面,压之不褪色,数日后转为暗紫色,最终呈棕褐色而消退。少数重症患儿紫癜可融合成大疱伴出血性坏死。部分病例可伴有荨麻疹和血管神经性水肿。皮肤紫癜一般在4~6周后消退,部分患儿间隔数周、数月后又复发。

2. **胃肠道症状** 约见于2/3的病例。由血管炎引起的肠壁水肿、出血、坏死或穿孔是产生肠道症状及严重并发症的主要原因。一般以阵发性剧烈腹痛为主,常位于脐周或下腹部,可伴

笔记

呕吐，但呕血少见。部分患儿可有黑便或血便，偶见并发肠套叠、肠梗阻或肠穿孔者。

3. 关节症状 约1/3的病例可出现膝、踝、肘、腕等大关节肿痛，活动受限。关节腔有浆液性积液，但一般无出血，可在数日内消失，不留后遗症。

4. 肾脏症状 30%~60%的病例有肾脏受损的临床表现。肾脏症状多发生于起病1个月内，亦可在病程更晚期，于其他症状消失后发生，少数则以肾炎作为首发症状。症状轻重不一，与肾外症状的严重度无一致性关系。多数患儿出现血尿、蛋白尿和管型尿，伴血压增高及水肿，称为紫癜性肾炎；少数呈肾病综合征表现。虽然有些患儿的血尿、蛋血尿持续数月甚至数年，但大多数都能完全恢复，少数发展为慢性肾炎，死于慢性肾衰竭。

5. 其他表现 偶可发生颅内出血，导致惊厥、瘫痪、昏迷、失语。出血倾向包括鼻出血、牙龈出血、咯血、睾丸出血等。偶尔累及循环系统发生心肌炎和心包炎，累及呼吸系统发生喉头水肿、哮喘、肺出血等。

【辅助检查】

尚无特异性诊断试验，以下试验有助于了解病程和并发症。

1. 周围血象 白细胞正常或增加，中性粒细胞和嗜酸性粒细胞可增高；除非严重出血，一般无贫血。血小板计数正常甚至升高，出血和凝血时间正常，血块退缩试验正常，部分患儿毛细血管脆性试验阳性。

2. 尿常规 可有红细胞、蛋白、管型，重症有肉眼血尿。

3. 大便隐血试验阳性。

4. 血沉轻度增快；血清IgA升高，IgG和IgM正常，亦可轻度升高；C3、C4正常或升高；抗核抗体及类风湿因子阴性；重症血浆黏度增高。

5. 腹部超声波检查有利于早期诊断肠套叠，头颅MRI对有中枢神经系统症状的患儿可予确诊，肾脏症状较重或迁延者可行肾穿刺以了解病情，给予相应治疗。

【诊断和鉴别诊断】

典型病例诊断不难，若临床表现不典型，皮肤紫癜未出现时，容易误诊为其他疾病，需与特发性血小板减少性紫癜、风湿性关节炎、败血症、其他肾脏疾病和外科急腹症等鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗 卧床休息，积极寻找和去除致病因素，如控制感染，补充维生素。有荨麻疹或血管神经性水肿时，应用抗组胺药物和钙剂。腹痛时应用解痉剂，消化道出血时应禁食，可静脉滴注西咪替丁，每日20~40mg/kg，必要时输血。

2. 糖皮质激素和免疫抑制剂 急性期对腹痛和关节痛可予缓解，但预防肾脏损害的发生疗效不确切，亦不能影响预后。泼尼松，每日1~2mg/kg，分次口服，或用地塞米松、甲泼尼松龙，每日5~10mg/kg，静脉滴注，症状缓解后即可停用。严重过敏性紫癜肾炎可加用免疫抑制剂，如雷公藤多苷、环磷酰胺、硫唑嘌呤等。

3. 抗凝治疗

(1) 阻止血小板聚集和血栓形成的药物：阿司匹林，每日3~5mg/kg，或每日25~50mg，每日1次；双嘧达莫，每日3~5mg/kg，分次服用。

(2) 肝素：每次0.5~1mg/kg，首日3次，次日2次，以后每日1次，持续7天。

(3) 尿激酶：每日1000~3000U/kg，静脉滴注。

4. 其他 钙拮抗剂，如硝苯地平，每日0.5~1.0mg/kg，分次服用；非甾体抗炎药，如吲哚美辛，每日2~3mg/kg，分次服用，均有利于血管炎的恢复。中成药，如贞芪扶正冲剂、复方丹参片、银杏叶片，口服3~6个月，可补肾益气，活血化瘀。

【预后】

本病预后一般良好，除少数重症患儿可死于肠出血、肠套叠、肠坏死或神经系统损害外，大

笔记

多痊愈。病程一般约 1~2 周至 1~2 个月，少数可长达数月或 1 年以上。本病的远期预后取决于肾脏是否受累及程度。肾脏病变常较迁延，可持续数月或数年，少数病例发展为持续性肾脏疾病甚至肾功能不全。

第八节 川 崎 病

川崎病（Kawasaki disease，KD）于 1967 年由日本川崎富作首先报告，曾称为皮肤黏膜淋巴结综合征（mucocutaneous lymphnode syndrome，MCLS），约 15%~20% 未经治疗的患儿发生冠状动脉损害。自 1970 年以来，世界各国均有发生，以亚裔人群发病率为高。本病呈散发或小流行，四季均可发病，发病年龄以婴幼儿多见。我国流行病学调查表明，2000~2004 年，北京 5 岁以下儿童发病率为 49.4/10 万；发病年龄 5 岁以下者占 87.4%，男女发病比例为 1.83 ∶ 1。

【病因和发病机制】

1. 病因 病因不明，流行病学资料提示立克次体、丙酸杆菌、葡萄球菌、链球菌、逆转录病毒、支原体感染为其病因，但均未能证实。

2. 发病机制 本病的发病机制尚不清楚。推测感染原的特殊成分，如超抗原（热休克蛋白 65，HSP65 等）可不经过单核 / 巨噬细胞，直接通过与 T 细胞抗原受体（TCR）Vβ 片段结合，激活 $CD30^+$ T 细胞和 CD40 配体表达。在 T 细胞的诱导下，B 淋巴细胞多克隆活化和凋亡减少，产生大量免疫球蛋白（IgG、IgM、IgA、IgE）和细胞因子（IL-1、IL-2、IL-6、TNF-α）。抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）、抗内皮细胞抗体和细胞因子损伤血管内皮细胞，使其表达细胞间黏附分子 -1（ICAM-1）和内皮细胞性白细胞黏附分子 -1（ELAM-1）等黏附分子，同时血管内皮生长因子参与，导致血管壁进一步损伤。

【病理】

本病病理变化为全身性血管炎，好发于冠状动脉。病理过程可分为 4 期，各期变化如下：

Ⅰ期：约 1~9 天，小动脉周围炎症，冠状动脉主要分支血管壁上的小营养动脉和静脉受到侵犯。心包、心肌间质及心内膜炎症浸润，包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞。

Ⅱ期：约 12~25 天，冠状动脉主要分支全层血管炎，血管内皮水肿、血管壁平滑肌层及外膜炎症细胞浸润。弹力纤维和肌层断裂，可形成血栓和动脉瘤。

Ⅲ期：约 28~31 天，动脉炎症逐渐消退，血栓和肉芽形成，纤维组织增生，内膜明显增厚，导致冠状动脉部分或完全阻塞。

Ⅳ期：数月至数年，病变逐渐愈合，心肌瘢痕形成，阻塞的动脉可能再通。

【临床表现】

1. 主要表现

（1）发热：39~40℃，持续 7~14 天或更长，呈稽留热或弛张热，抗生素治疗无效。

（2）球结合膜充血：于起病 3~4 天出现，无脓性分泌物，热退后消散。

（3）唇及口腔表现：唇充血皲裂，口腔黏膜弥漫充血，舌乳头突起、充血，呈草莓舌。

（4）手足症状：急性期手足硬性水肿和掌跖红斑，恢复期指（趾）端甲下和皮肤交界处出现膜状脱皮，指（趾）甲有横沟，重者指（趾）甲亦可脱落。

（5）皮肤表现：多形性皮斑和猩红热样皮疹，常在第 1 周出现。肛周皮肤发红、脱皮。

（6）颈淋巴结肿大：单侧或双侧，坚硬有触痛，但表面不红，无化脓。病初出现，热退时消散。

2. 心脏表现 于病程第 1~6 周可出现心包炎、心肌炎、心内膜炎、心律失常。发生冠状动脉瘤或狭窄者可无临床表现，少数可有心肌梗死的症状。冠状动脉损害多发生于病程第 2~4 周，但也可发生于疾病恢复期。心肌梗死和冠状动脉瘤破裂可致心源性休克甚至猝死。3 岁以下的男孩，红细胞沉降率、血小板、C- 反应蛋白明显升高是冠状动脉病变的高危因素。

笔记

3. 其他　可有间质性肺炎、无菌性脑膜炎、消化系统症状(腹痛、呕吐、腹泻、麻痹性肠梗阻、肝肿大、黄疸等)、关节痛和关节炎。

【辅助检查】

1. 血液检查　周围血白细胞增高,以中性粒细胞为主,伴核左移。轻度贫血,血小板早期正常,第2~3周时增多。血沉增快,C-反应蛋白等急相蛋白、血浆纤维蛋白原和血浆黏度增高,血清转氨酶升高。

2. 免疫学检查　血清IgG、IgM、IgA、IgE和血循环免疫复合物升高;TH2类细胞因子如IL-6明显增高,总补体和C3正常或增高。

3. 心电图　早期示非特异性ST-T变化;心包炎时可有广泛ST段抬高和低电压;心肌梗死时ST段明显抬高、T波倒置及异常Q波。

4. 胸部平片　可示肺部纹理增多、模糊或有片状阴影,心影可扩大。

5. 超声心动图　急性期可见心包积液,左心室内径增大,二尖瓣、主动脉瓣或三尖瓣反流;可有冠状动脉异常,如冠状动脉扩张(直径>3mm,≤4mm为轻度;4~7mm为中度)、冠状动脉瘤(≥8mm)、冠状动脉狭窄。

6. 冠状动脉造影　超声波检查有多发性冠状动脉瘤,或心电图有心肌缺血表现者,应进行冠状动脉造影,以观察冠状动脉病变程度,指导治疗。

7. 多层螺旋CT　在检测冠状动脉狭窄、血栓、钙化方面的能力明显优于超声心动图,可部分取代传统的冠状动脉造影。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断标准(表9-8)

表9-8　川崎病的诊断标准

发热5天以上,伴下列5项临床表现中4项者,排除其他疾病后,即可诊断为川崎病:
(1) 四肢变化:急性期掌跖红斑,手足硬性水肿;恢复期指(趾)端膜状脱皮
(2) 多形性红斑
(3) 眼结合膜充血,非化脓性
(4) 唇充血皲裂,口腔黏膜弥漫充血,舌乳头突起、充血,呈草莓舌
(5) 颈部淋巴结肿大

注:如5项临床表现中不足4项,但超声心动图有冠状动脉损害,亦可确诊为川崎病

2. IVIG非敏感型KD　目前对该病诊断尚无统一定义,还有"IVIG无反应型KD"、"IVIG耐药型KD"、"难治性KD"等多种表述。多数认为,KD患儿在发病10天内接受IVIG 2g/kg治疗,无论一次或分次输注48小时后体温仍高于38℃,或给药2~7天(甚至2周)后再次发热,并符合至少一项KD诊断标准,可考虑为IVIG非敏感型KD。

3. 鉴别诊断　本病需与渗出性多形性红斑、幼年特发性关节炎全身型、败血症和猩红热相鉴别。

【治疗】

1. 阿司匹林　每日30~50mg/kg,分2~3次服用,热退后3天逐渐减量,2周左右减至每日3~5mg/kg,维持6~8周。如有冠状动脉病变时,应延长用药时间,直至冠状动脉恢复正常。

2. 静脉注射丙种球蛋白(IVIG)　剂量为1~2g/kg,于8~12小时静脉缓慢输入,宜于发病早期(10天以内)应用,可迅速退热,预防冠状动脉病变的发生。应同时合并应用阿司匹林,剂量和疗程同上。部分患儿对IVIG效果不好,可重复使用1~2次,但约1%~2%的病例仍然无效。应用过IVIG的患儿在9个月内不宜进行麻疹、风疹、腮腺炎等疫苗的预防接种。

3. 糖皮质激素　因可促进血栓形成,易发生冠状动脉瘤和影响冠状动脉病变修复,故不宜

笔记

单独应用。IVIG治疗无效的患儿可考虑使用糖皮质激素，亦可与阿司匹林和双嘧达莫合并应用。剂量为每日 2mg/kg，用药 2~4 周。

4. 其他治疗

(1) 抗血小板聚集：除阿司匹林外，可加用双嘧达莫，每日 3~5mg/kg。

(2) 对症治疗：根据病情给予对症及支持疗法，如补充液体、保护肝脏、控制心力衰竭、纠正心律失常等，有心肌梗死时应及时进行溶栓治疗。

(3) 心脏手术：严重的冠状动脉病变需要进行冠状动脉搭桥术。

5. IVIG 非敏感型 KD 的治疗

(1) 继续 IVIG 治疗：首剂 IVIG 后仍发热者，应尽早再次应用 IVIG，可有效预防 CAL，若治疗过晚，则不能预防冠状动脉损伤。建议再次使用剂量为 2g/kg，一次性输注。

(2) 糖皮质激素联用阿司匹林治疗：有学者建议 IVIG 非敏感型 KD 可以在 IVIG 使用的基础上联合使用糖皮质激素加阿司匹林。

【预后】

川崎病为自限性疾病，多数预后良好。复发见于 1%~2% 的患儿。无冠状动脉病变的患儿于出院后 1 个月、3 个月、6 个月及 1~2 年进行一次全面检查（包括体格检查、心电图和超声心动图等）。未经有效治疗的患儿，15%~25% 发生冠状动脉瘤，更应长期密切随访，每 6~12 个月一次。冠状动脉瘤多于病后 2 年内自行消失，但常遗留管壁增厚和弹性减弱等功能异常。大的动脉瘤常不易完全消失，常致血栓形成或管腔狭窄。

（李 秋）

参考文献

1. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. International union of immunological societies expert committee on primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6): 1161-1178.

2. 赵燕，张福杰. 儿童艾滋病诊断与治疗现状及挑战. 中华检验医学杂志, 2011, 34(5): 469-472.

3. 李永柏. 幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊疗建议解读. 中华儿科杂志, 2012, 50(1): 27-29.

4. 杨锡强，赵晓东. 中国原发性免疫缺陷病现状和展望. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(11): 801-804.

5. 中华医学会风湿病学分会. 风湿热诊断和治疗指南. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(7): 483-486.

笔记



第十章　感染性疾病

第一节　病毒感染

一、麻　　疹

麻疹（measles）是由麻疹病毒引起的一种具有高度传染性的疾病，尽管已有安全有效的疫苗，但麻疹仍是造成全球儿童死亡的主要原因之一。2010年，全球有13.93万人死于麻疹，主要分布在卫生设施薄弱的低收入国家。该病临床上以发热、上呼吸道炎、结膜炎、口腔麻疹黏膜斑［又称柯氏斑（Koplik's spots）］、全身斑丘疹及疹退后遗留色素沉着伴糠麸样脱屑为特征。病后大多可获得终身免疫。常见并发症为肺炎、喉炎，也是引起麻疹死亡的重要原因。广泛使用麻疹疫苗后，麻疹发病率及死亡率大幅下降，一些国家和地区已经消灭了麻疹。

【病原学】

麻疹病毒为RNA病毒，属副黏病毒科，球形颗粒，有6种结构蛋白，一种血清型。人是唯一宿主。麻疹病毒在外界生存力弱，不耐热，对紫外线和消毒剂均敏感。随飞沫排出的病毒在室内可存活至少32小时，但在流通的空气中或阳光下半小时即失去活力。

【流行病学】

麻疹患者是唯一的传染源。感染早期，病毒在患者呼吸道大量增殖，含有病毒的分泌物经过患者的呼吸、咳嗽或喷嚏排出体外并悬浮于空气中，通过呼吸道进行传播，与患者密切接触或直接接触患者的鼻咽分泌物亦可传播。病后可获得终身免疫。麻疹患者出疹前后的5天均有传染性，如有并发症传染性可延长至出疹后10天。发病季节以冬春季为主。

【发病机制】

麻疹病毒通过鼻咽部进入人体后，在呼吸道上皮细胞和局部淋巴组织中增殖并侵入血液，通过单核-巨噬细胞系统向其他器官传播，如脾、胸腺、肺、肝、肾、消化道黏膜、结膜和皮肤，引起广泛性损伤而出现一系列临床表现。同时患者免疫反应受到抑制，常并发喉炎、支气管肺炎或结核病恶化，特别是营养不良或免疫功能缺陷的儿童，可发生重型麻疹，并发重症肺炎、脑炎而导致死亡。

【病理】

多核巨细胞是麻疹的病理特征，主要分布于皮肤、淋巴组织、呼吸道和肠道黏膜及眼结膜。真皮和黏膜下层毛细血管内皮细胞充血、水肿、增生、单核细胞浸润并有浆液性渗出而形成麻疹皮疹和麻疹黏膜斑。由于皮疹处红细胞裂解，疹退后形成棕色色素沉着。麻疹病毒引起的间质性肺炎为Hecht巨细胞肺炎，继发细菌感染则引起支气管肺炎。亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis，SSPE）患者有皮质和白质的变性，细胞核及细胞质内均见包涵体。

【临床表现】

1. 典型麻疹

(1) 潜伏期：大多为6~18天（平均10天左右）。

(2) 前驱期：也称出疹前期，常持续3~4天。主要表现为：①发热：多为中度以上，热型不一。②上呼吸道炎及结膜炎表现：在发热同时出现咳嗽、喷嚏、咽部充血等上呼吸道感染症状，及结合膜充血、流泪、畏光等结膜炎表现。③麻疹黏膜斑（Koplik斑）：是麻疹早期的特异性体征，常在

笔记

出疹前1~2天出现。开始时见于下磨牙相对的颊黏膜上，为直径0.5~1mm的灰白色小点，周围有红晕，迅速增多，可累及整个颊黏膜及唇部黏膜，部分可融合。于出疹后1~2天消失。④其他表现：如全身不适、食欲减退、精神不振等。婴儿可有呕吐、腹泻等消化系统症状。偶见皮肤荨麻疹、隐约斑疹或猩红热样皮疹，在出现典型皮疹时消失。

(3) 出疹期：多在发热3~4天后出现皮疹，此时全身中毒症状加重，体温可突然高达40~40.5℃，咳嗽加剧，伴嗜睡或烦躁不安，重者有谵妄、抽搐。皮疹先出现于耳后、发际，渐及额、面、颈部，自上而下蔓延至躯干、四肢，最后达手掌与足底。皮疹初为红色斑丘疹，呈充血性，疹间可见正常皮肤，不伴痒感。以后部分融合成片，色加深，呈暗红色。此期肺部可闻及干、湿性啰音，X线检查可见肺纹理增多或轻重不等的弥漫性肺部浸润。

(4) 恢复期：若无并发症发生，出疹3~4天后发热开始减退，食欲、精神等全身症状逐渐好转，皮疹按出疹的先后顺序开始消退，疹退后皮肤留有棕褐色色素沉着伴糠麸样脱屑，一般7~10天后消退。

2. 非典型麻疹

(1) 轻型麻疹：多见于有部分免疫者，如潜伏期内接受过丙种球蛋白或<8个月有母亲被动抗体的婴儿。主要临床特点为一过性低热，轻度眼鼻卡他症状，全身情况良好，可无麻疹黏膜斑，皮疹稀疏、色淡，消失快，疹退后无色素沉着或脱屑，无并发症。常需要靠流行病学资料和麻疹病毒血清学检查确诊。

(2) 重型麻疹：主要见于营养不良、免疫力低下继发严重感染者。体温常持续40℃以上，中毒症状重，伴惊厥、昏迷。皮疹密集融合，呈出血性，常伴有黏膜和消化道出血、咯血及血尿。部分患者疹出不透、色暗淡，或皮疹骤退、四肢冰冷、血压下降，出现循环衰竭表现。此型患儿常有肺炎、心力衰竭等并发症，病死率高。

(3) 异型麻疹：主要见于接种过麻疹灭活疫苗或减毒活疫苗而再次感染麻疹野病毒株者。临床表现为前驱期短，常无麻疹黏膜斑，持续高热、乏力、肌痛、头痛或伴有四肢水肿，皮疹不典型，呈多样性，出疹顺序可从四肢远端开始，延及躯干、面部。易并发肺炎。本型少见，临床诊断较困难，麻疹病毒血清学检查有助诊断。

【并发症】

1. 肺炎 是麻疹最常见的并发症，占麻疹患儿死因的90%以上，多见于5岁以下小儿。由麻疹病毒本身引起的间质性肺炎多不严重，常在出疹及体温下降后消退。继发性肺炎病原体多为细菌，常见金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等，故易并发脓胸和脓气胸。部分为病毒性肺炎，也可为多种病原体混合感染。多发生于出疹期。继发性肺炎常见于重度营养不良或免疫功能低下的小儿，预后较差，病死率高。

2. 喉炎 由于麻疹病毒本身可导致整个呼吸道炎症，故麻疹患儿常有轻度喉炎表现。如并发细菌感染时，喉部组织明显水肿，分泌物增多，临床出现声音嘶哑、犬吠样咳嗽、吸气性呼吸困难及三凹征，严重者因喉梗阻而窒息死亡。

3. 心肌炎 常见于营养不良和并发肺炎的小儿。轻者仅有心音低钝、心率增快和一过性心电图改变，重者可出现心力衰竭、心源性休克。

4. 神经系统

(1) 麻疹脑炎：发病率约为1‰~2‰，大多发生在出疹后的2~6天，临床表现和脑脊液改变与病毒性脑炎相似，与麻疹轻重无关。病死率高，后遗症多，存活者中可伴有智力障碍、瘫痪、癫痫等。

(2) 亚急性硬化性全脑炎：是少见的麻疹远期并发症，发病率约为1/100万~4/100万。病理变化主要为脑组织慢性退行性病变。大多在患麻疹2~17年后发病，开始时症状隐匿，可仅为行为和情绪的改变，以后出现进行性智力减退，病情逐渐恶化，出现共济失调、视听障碍、肌阵挛等

笔记

表现，晚期因昏迷、强直性瘫痪而死亡。患者血清或脑脊液中麻疹病毒 IgG 抗体持续强阳性。

5. 结核病恶化　麻疹患儿因免疫反应受到暂时抑制，可使体内原有潜伏的结核病灶重趋活动恶化，甚至发展为粟粒性肺结核或结核性脑膜炎。

6. 营养不良与维生素 A 缺乏症　由于麻疹病程中持续高热、食欲不振或护理不当，可致营养不良和维生素缺乏。有研究显示，麻疹患者维生素 A 浓度与麻疹症状的严重程度呈负相关。由于维生素 A 缺乏，可引起眼干燥症，重者出现视力障碍，甚至角膜穿孔、失明。

【实验室检查】

1. 血常规　血白细胞总数正常或减少，淋巴细胞相对增多。

2. 多核巨细胞检查　于出疹前 2 天至出疹后 1 天，取患者鼻、咽分泌物或尿沉渣涂片，瑞氏染色后直接镜检，可见多核巨细胞或包涵体细胞，阳性率较高。

3. 血清学检查　采用酶联免疫吸附试验（ELISA 法）进行麻疹病毒特异性 IgM 抗体检测，敏感性和特异性均好，出疹早期即可发现阳性。

4. 病毒抗原检测　用免疫荧光法检测患者鼻咽分泌物或尿沉渣脱落细胞中麻疹病毒抗原，可早期快速协助诊断。也可采用 PCR 法检测麻疹病毒 RNA。

5. 病毒分离　前驱期或出疹初期取血、尿或鼻咽分泌物接种人胚肾细胞或羊膜细胞进行麻疹病毒分离。出疹晚期则较难分离到病毒。

【诊断和鉴别诊断】

根据流行病学资料、麻疹接触史以及临床上出现急性发热、畏光、眼鼻卡他等症状，应怀疑麻疹的可能。皮疹出现以前，依靠 Koplik 斑可以确诊。疹退后皮肤有脱屑及色素沉着等特点，可帮助作出回顾性诊断。麻疹病毒血清 IgM 抗体阳性或分离到麻疹病毒可确诊。

鉴别诊断包括各种发热、出疹性疾病，见表 10-1。

表 10-1　小儿常见出疹性疾病的鉴别诊断

	病原	全身症状及其他特征	皮疹特点	发热与皮疹的关系
麻疹	麻疹病毒	发热、咳嗽、畏光、鼻卡他、结膜炎、Koplik 斑	红色斑丘疹，自头面部→颈→躯干→四肢，退疹后有色素沉着及细小脱屑	发热 3~4 天后出疹，出疹期为发热的高峰期
风疹	风疹病毒	全身症状轻，耳后、枕部淋巴结肿大并触痛	面颈部→躯干→四肢，斑丘疹，疹间有正常皮肤，退疹后无色素沉着及脱屑	症状出现后 1~2 天出疹
幼儿急疹	人疱疹病毒 6 型	主要见于婴幼儿，一般情况好，高热时可有惊厥，耳后枕部淋巴结亦可肿大，常伴有轻度腹泻	红色细小密集斑丘疹，头面颈及躯干部多见，四肢较少，一天出齐，次日即开始消退	高热 3~5 天，热退疹出
猩红热	乙型溶血性链球菌	发热、咽痛、头痛、呕吐、杨梅舌、环口苍白圈、颈部淋巴结肿大	皮肤弥漫性充血，上有密集针尖大小丘疹，全身皮肤均可受累，疹退后伴脱皮	发热 1~2 天出疹，出疹时高热
肠道病毒感染	埃可病毒、柯萨奇病毒	发热、咽痛、流涕、结膜炎、腹泻、全身或颈、枕后淋巴结肿大	散在斑疹或斑丘疹，很少融合，1~3 天消退，不脱屑，有时可呈紫癜样或水疱样皮疹	发热时或热退后出疹
药物疹		原发病症状，有近期服药史	皮疹多变，斑丘疹、疱疹、猩红热样皮疹、荨麻疹等。痒感，摩擦及受压部位多	发热多为原发病引起

笔记

【治疗】

目前尚无特效的药物治疗麻疹，主要为对症治疗、加强护理和预防并发症。

1. 一般治疗 卧床休息，保持室内适当的温度、湿度和空气流通，避免强光刺激。注意皮肤和眼、鼻、口腔清洁。鼓励多饮水，给予易消化和营养丰富的食物。

2. 对症治疗 高热时可酌情使用小量退热剂，但应避免急骤退热，特别是在出疹期。烦躁可适当给予镇静剂。频繁剧咳可用镇咳剂或雾化吸入。WHO 推荐给予麻疹患儿补充高剂量维生素 A，20 万~40 万单位，每日 1 次口服，连服 2 剂可减少并发症的发生，有利于疾病的恢复。

3. 并发症的治疗 有并发症者给予相应治疗。继发细菌感染可给予抗生素。

【预防】

提高人群免疫力，减少麻疹易感人群是消除麻疹的关键。

1. 主动免疫 采用麻疹减毒活疫苗预防接种。我国儿童免疫规划程序规定出生后 8 个月为麻疹疫苗的初种年龄，1 岁 6 个月至 2 岁儿童要完成第 2 剂次接种。此外，根据麻疹流行病学情况，在一定范围、短时间内对高发人群开展强化免疫接种。

2. 被动免疫 接触麻疹后 5 天内应尽快给予肌内注射免疫球蛋白 0.25ml/kg，可预防发病或减轻麻疹症状。被动免疫只能维持 3~8 周，以后应采取主动免疫。

3. 控制传染源 对麻疹患者要做到早发现、早报告、早隔离、早治疗。一般隔离至出疹后 5 天，合并肺炎者延长至出疹后 10 天。对接触麻疹的易感儿应隔离检疫 3 周，并给予被动免疫。

4. 切断传播途径 流行期间易感儿童避免到人群密集的场所去。患者停留过的房间应通风并用紫外线照射消毒，患者的衣物应在阳光下曝晒。无并发症的轻症患儿可在家中隔离，以减少传播和继发医院内感染。

5. 加强麻疹的监测管理 麻疹监测的目的是了解麻疹的流行病学特征、评价免疫等预防控制措施的效果、为制定有效的麻疹控制策略提供依据。对麻疹疑似病例要注意进行流行病学调查和必要的实验室检查，及时报告并采取针对性措施进行隔离观察，预防和控制疫情的发生和蔓延。

二、脊髓灰质炎

脊髓灰质炎（poliomyelitis）是由脊髓灰质炎病毒（poliovirus）引起的严重危害儿童健康的急性传染病，临床特征为分布不规则和轻重不等的迟缓性瘫痪。重者会因呼吸肌麻痹而死亡。目前尚无有效治疗。自 WHO 发起全球根除脊髓灰质炎行动以来，该病发病率降低了 99%。目前只在非洲和亚洲的少数国家仍有流行。2000 年 10 月世界卫生组织宣布包括我国在内的西太平洋区域为无脊髓灰质炎地区，这是世界上继美洲区以外的第二个无脊髓灰质炎地区。但此后至 2011 年期间，23 个以往无脊髓灰质炎的国家因输入病毒而再度出现感染病例。

【病原与流行病学】

脊髓灰质炎病毒属于微小 RNA 病毒科的肠道病毒属，为 20 面体球形、无包膜的裸体颗粒。有 3 个血清型，型间较少交叉免疫。该病毒体外生存力强，耐寒、耐酸，耐乙醚、氯仿等有机溶剂，零下 20℃下能长期存活；高温、紫外线照射、含氯消毒剂、氧化剂等可将其灭活。

人是脊髓灰质炎病毒的唯一自然界宿主。粪 - 口感染为本病的主要传播方式。急性期患者和健康带病毒者的粪便是最重要的病毒来源，其中隐性感染者（占 90% 以上）和轻型无麻痹患者是最危险的传染源。感染之初患者的鼻咽分泌物也排出病毒，故亦可通过飞沫传播，但为时短暂。病程的潜伏期末和瘫痪前期传染性最大，热退后传染性减少。患儿粪便中脊髓灰质炎病毒存在时间可长达 2 个月，但以发病 2 周内排出最多。一般以 40 天作为本病的隔离期。人群

笔记

普遍易感，感染后获得对同型病毒株的持久免疫力。

【发病机制】

病毒经口进入人体，在咽部和回肠淋巴组织中增殖，同时向外排出病毒，如机体抵抗力强，形成相应的保护性抗体，患儿可无临床症状，形成隐性感染；少数患者病毒可侵入血液引起病毒血症，并侵犯呼吸道、消化道等组织引起前驱症状。此时如机体免疫系统能清除病毒，则形成顿挫型感染；否则病毒可继续扩散到全身淋巴组织中大量增殖，并再次入血形成第二次病毒血症。病毒进入中枢神经系统的确切机制还不清楚，主要侵犯脊髓前角运动神经元和脊髓、大脑的其他部位，包括小脑和皮质运动区都受到不同程度的侵犯，引起灰质细胞广泛坏死，发生瘫痪。

【病理】

脊髓灰质炎病毒为嗜神经病毒，主要侵犯中枢神经系统的运动神经细胞，以脊髓前角运动神经元损害为主，尤以颈段和腰段受损最严重，脑干及其他部位受累次之。病毒对神经元的损害引起强烈的炎症反应，瘫痪的部位和严重程度取决于被侵犯神经元的分布。病灶特点为多发，散在且不对称。可见神经细胞胞质内染色体溶解，周围组织充血、水肿和血管周围炎症细胞浸润。早期病变呈可逆性，病变严重者则因神经细胞坏死、瘢痕形成而造成持久性瘫痪。偶见局灶性心肌炎、间质性肺炎以及肝、肾等其他器官病变。

【临床表现】

潜伏期通常为 8~12 天。临床表现差异很大，分为无症状型（又称隐性感染，占 90% 以上）、顿挫型（约占 4%~8%）、无瘫痪型和瘫痪型。其中瘫痪型典型表现可分为以下各期。

1. **前驱期** 主要表现为发热、全身不适、食欲不振、多汗、咽痛、咳嗽、流涕等症状。亦可见恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状。持续 1~4 天，如病情不再发展而痊愈，即为顿挫型。

2. **瘫痪前期** 多数患者由前驱期进入本期，少数于前驱期症状消失数天后再次发热至本期，亦可无前驱期症状而从本期开始发病。患儿出现高热、头痛，颈背、四肢疼痛，活动或变换体位时加重。同时有多汗、皮肤发红、烦躁不安等兴奋状态和脑膜刺激征阳性等神经系统体征。小婴儿拒抱，较大患儿体检可见：①三脚架征（tripod sign）：患儿坐起时困难，需用两臂后撑在床上使身体形似三角形以支持体位，提示有脊柱强直；②吻膝试验（kiss-the-knee test）阳性：小儿坐起后不能自如地弯颈使下颌抵膝；③头下垂征（head drop sign）：将手置于患儿肩下并抬起躯干时，可发现头向后下垂。此时脑脊液已出现异常，呈现细胞蛋白分离现象。若 3~5 天后热退，症状消失则为无瘫痪型；如病情继续发展，浅反射和深腱反射逐渐减弱至消失，则可能发生瘫痪。

3. **瘫痪期** 临床上无法将此期与瘫痪前期截然分开，一般于起病后的 2~7 天或第 2 次发热 1~2 天后出现不对称性肌群无力或弛缓性瘫痪，随发热而加重，热退后瘫痪不再进展。多无感觉障碍，大小便功能障碍少见。根据病变部位分为以下类型：

（1）脊髓型：最常见。多表现为不对称的单侧下肢弛缓性瘫痪，近端肌群比远端小肌群发病早。如累及颈背肌、膈肌、肋间肌时，可出现抬头及坐起困难、呼吸运动受限、矛盾呼吸等表现。腹肌、肠肌或膀胱肌瘫痪可引起肠麻痹、顽固性便秘、尿潴留或尿失禁。

（2）延髓型：病毒侵犯延髓呼吸中枢、循环中枢及脑神经的运动神经核，病情大多严重，可见脑神经麻痹及呼吸、循环受损的表现。常与脊髓型同时发生。

（3）脑型：较少见。呈弥漫性或局灶性脑炎，临床表现与其他病毒性脑炎无异。可有上运动神经元瘫痪。

（4）混合型：同时存在上述两种或两种以上类型的表现。

4. **恢复期** 一般在瘫痪后 1~2 周，肢体远端的瘫痪肌群开始恢复，并逐渐上升至腰部。轻症者 1~3 个月恢复，重症者则需更长时间。

5. **后遗症期** 因运动神经元严重受损而形成持久性瘫痪，1~2 年内仍不能恢复则为后遗

笔记

症。受累肌群萎缩，形成肢体或脊柱畸形。

【并发症】

呼吸肌麻痹者可继发吸入性肺炎、肺不张；尿潴留易并发尿路感染；长期卧床可致压疮、肌萎缩、骨质脱钙、尿路结石和肾衰竭等。

【实验室检查】

1. **血常规** 外周血白细胞多正常，急性期血沉可增快。

2. **脑脊液** 瘫痪前期及瘫痪早期可见细胞数增多(以淋巴细胞为主)，蛋白增加不明显，呈细胞蛋白分离现象，对诊断有一定的参考价值。至瘫痪第3周，细胞数多已恢复正常，而蛋白质仍继续增高，4~6周后方可恢复正常。

3. **血清学检查** 近期未服用过脊髓灰质炎疫苗的患者，发病1个月内用ELISA法检测患者血液及脑脊液中抗脊髓灰质炎病毒特异性IgM抗体，可帮助早期诊断；恢复期患者血清中特异性IgG抗体滴度较急性期有4倍以上增高，有诊断意义。

4. **病毒分离** 粪便病毒分离是本病最重要的确诊性试验。对发病2周内、病后未再服过脊髓灰质炎减毒活疫苗的患者，间隔24~48小时收集双份粪便标本(重量≥5g)，及时冷藏4℃以下送各级疾控中心脊髓灰质炎实验室检测。发病1周内，从患儿鼻咽部、血、脑脊液中也可分离出病毒。

【诊断和鉴别诊断】

脊髓灰质炎出现典型瘫痪症状时，诊断并不困难。瘫痪出现前多不易确立诊断。血清学检查和大便病毒分离阳性可确诊。需与其他急性迟缓性麻痹(AFP)相鉴别。

1. **急性感染性多发性神经根神经炎(吉兰-巴雷综合征)** 起病前1~2周常有呼吸道或消化道感染史，一般不发热，由远端开始的上行性、对称性、弛缓性肢体瘫痪，多有感觉障碍。面神经、舌咽神经可受累，病情严重者常有呼吸肌麻痹。脑脊液呈蛋白细胞分离现象。血清学检查和大便病毒分离可鉴别(表10-2)。

表10-2 脊髓灰质炎(瘫痪型)与感染性多发性神经根神经炎的鉴别要点

	脊髓灰质炎	感染性多发性神经根神经炎
发病早期	多有发热	很少有发热
瘫痪肢体	不对称弛缓性瘫痪，且近端重于远端	对称性弛缓性瘫痪，且远端重于近端
感觉障碍	多无	多有
脑膜刺激征	有	多无
早期脑脊液变	呈细胞蛋白分离	呈蛋白细胞分离
遗留后遗症	多有	多无

2. **家族性周期性瘫痪** 较少见，常有家族史及周期性发作史，突然起病，发展迅速，对称性四肢弛缓性瘫痪。发作时血钾降低，补钾后迅速恢复。

3. **周围神经炎** 臀部注射时位置不当、维生素C缺乏、白喉后神经病变等引起的瘫痪可根据病史、感觉检查和有关临床特征鉴别。

4. **假性瘫痪** 婴儿如有先天性髋关节脱位、骨折、骨髓炎、骨膜下血肿时可见假性瘫痪。应详细询问病史、体格检查，必要时经X线检查容易确诊。

5. **其他原因所致弛缓性瘫痪** 应进行病原学检查来确诊。

【治疗】

目前尚无药物可控制瘫痪的发生和发展，主要是对症处理和支持治疗。

1. **前驱期和瘫痪前期** 卧床休息，隔离40天。避免劳累、肌内注射及手术等刺激，肌肉痉挛疼痛可用热敷或口服镇痛剂。静脉滴注高渗葡萄糖及维生素C，可减轻神经组织水肿。有条

笔记

件的可静脉输注丙种球蛋白 400mg/(kg·d)，连用 2~3 天，有减轻病情的作用。早期应用 α- 干扰素有抑制病毒复制和免疫调节的作用，100 万 U/d 肌内注射，14 天为 1 疗程。

2. 瘫痪期　瘫痪肢体置于功能位置，防止畸形。地巴唑 0.1~0.2mg/(kg·d) 顿服，10 天为 1疗程，有兴奋脊髓和扩张血管的作用；加兰他敏能促进神经传导，0.05~0.1mg/(kg·d)，肌内注射，20~40 天为 1 疗程；维生素 B_{12} 能促进神经细胞代谢，0.1mg/d 肌内注射。呼吸肌麻痹者及早使用呼吸机；吞咽困难者用鼻饲保证营养；继发感染者选用适宜的抗生素治疗。

3. 恢复期及后遗症期　尽早开始主动和被动锻炼，防止肌肉萎缩。也可采用针灸、按摩及理疗等，促进功能恢复，严重肢体畸形可手术矫正。

【预防】

1. 主动免疫　对所有小儿均应口服脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸进行主动免疫。基础免疫自出生后 2 月龄婴儿开始，连服 3 剂，每次间隔 1 个月，4 岁时加强免疫一次。还可根据需要对 <5 岁的儿童实施基础免疫外的强化补充免疫接种。

2. 被动免疫　未服用疫苗而与患者有密切接触的 <5 岁的小儿和先天性免疫缺陷的儿童应及早注射丙种球蛋白，每次 0.3~0.5ml/kg，每日 1 次，连用 2 日，可防止发病或减轻症状。

【监测】

通过建立有效的疾病报告和监测系统，做好对急性迟缓性麻痹（AFP）病例的主动监测。发现急性迟缓性麻痹的患者或疑似患者，要在 24 小时内向当地疾病控制中心进行报告，并及时隔离患者，自发病之日起至少隔离 40 天。对有密切接触史的易感者要进行医学观察 20 天。所有 AFP 病例均应按标准采集双份大便标本用于病毒分离，并尽可能进行血清学检测。

三、水　痘

水痘（chickenpox，varicella）是由水痘 - 带状疱疹病毒（Varicella-zoster virus，VZV）引起的传染性极强的儿童期出疹性疾病。经飞沫或接触传播，感染后可获得持久免疫。其临床特点为皮肤黏膜相继出现和同时存在斑疹、丘疹、疱疹和结痂等各类皮疹，全身症状轻微。冬春季节多发。对于新生儿或免疫功能低下者来说，水痘可能是致命性疾病。

【病原与流行病学】

VZV 属疱疹病毒科 α 亚科，为双链 DNA 病毒。目前已知仅一种血清型，但与单纯疱疹病毒（HSV）抗原有部分交叉免疫。人是其唯一自然宿主。该病毒在体外抵抗力弱，对热、酸和各种有机溶剂敏感，不能在痂皮中存活。

水痘患者为本病的传染源。主要通过空气飞沫经呼吸道传染，也可通过接触患者疱疹浆液或被污染的用具而感染。传染期从出疹前 1~2 天至病损结痂，约 7~8 天。人群普遍易感，主要见于儿童，以 2~6 岁为高峰，20 岁以后发病者 <2%。孕妇分娩前 6 天患水痘可感染胎儿，常于出生后 10 天内发病。

【发病机制】

病毒通过鼻咽部黏膜进入人体，在局部黏膜及淋巴组织内繁殖，然后侵入血液，形成病毒血症，如患者的免疫能力不能清除病毒，则病毒可到达单核 - 巨噬细胞系统内再次增殖后入血，引起各器官病变。主要损害部位在皮肤和黏膜，偶尔累及内脏。皮疹分批出现与间隙性病毒血症有关。皮疹出现 1~4 天后，产生特异性细胞免疫和抗体，病毒血症消失，症状随之缓解。

【病理】

多核巨细胞和核内包涵体形成为特征性病理改变。皮肤真皮层毛细血管内皮细胞肿胀，表皮棘状细胞层上皮细胞气球样变，细胞裂解、液化后形成水疱，内含大量病毒，以后液体吸收、结痂。有时疱疹破裂，留下浅表溃疡，很快愈合。黏膜病变与皮疹类似。免疫功能低下的小儿可

笔记

发生全身播散性水痘，病变可波及肺、肝、脾、胰、肾、肠等，受累器官可有局灶性坏死、充血、水肿和出血。并发脑炎者，脑组织可有水肿、充血和点状出血等。

【临床表现】

1. 典型水痘 出疹前可出现前驱症状，如发热、不适和厌食等。24~48 小时出现皮疹。皮疹特点：①首发于头、面和躯干，继而扩展到四肢，末端稀少，呈向心性分布；②最初的皮疹为红色斑疹和丘疹，继之变为透明饱满的水疱，24 小时后水疱混浊并呈中央凹陷，水疱易破溃，约 2~3 天迅速结痂；③皮疹陆续分批出现，伴明显痒感，在疾病高峰期可见到斑疹、丘疹、疱疹和结痂同时存在；④黏膜皮疹还可出现在口腔、眼结膜、生殖器等处，易破溃形成浅溃疡，全身症状较轻，病程长短不一。皮疹结痂后多不留瘢痕。

2. 重症水痘 多发生在恶性疾病或免疫功能低下患儿。持续高热和全身中毒症状明显，皮疹多并且易融合成大疱型或呈出血性，可继发感染或因伴血小板减少而发生暴发性紫癜。

3. 先天性水痘 母亲在妊娠早期感染水痘可导致胎儿多发性畸形；若母亲发生水痘数天后分娩可导致新生儿水痘，病死率可达 25%~30%。

【并发症】

最常见为皮肤继发感染，如脓疱疮、丹毒、蜂窝织炎，甚至由此导致败血症等；水痘肺炎主要发生在免疫缺陷儿和新生儿中，其他儿童少见；神经系统并发症可见水痘后脑炎、横贯性脊髓炎、面神经瘫痪、Reye 综合征等；其他少数病例可发生心肌炎、肝炎、肾炎、关节炎等。

【实验室检查】

1. 外周血白细胞计数 白细胞总数正常或稍低。

2. 疱疹刮片 刮取新鲜疱疹基底组织和疱疹液涂片，瑞氏染色见多核巨细胞；苏木素 - 伊红染色可查到细胞核内包涵体。疱疹液直接荧光抗体染色查病毒抗原简捷、有效。

3. 病毒分离 取水痘疱疹液、咽部分泌物或血液进行病毒分离。

4. 血清学检查 血清水痘病毒特异性 IgM 抗体检测，可帮助早期诊断；双份血清特异性 IgG 抗体滴度 4 倍以上增高也有助诊断。

【诊断和鉴别诊断】

典型水痘临床诊断并不困难。对非典型病例可选用实验室检查帮助确诊。水痘的鉴别诊断包括丘疹性荨麻疹以及能引起疱疹性皮肤损害的疾病，如肠道病毒或金黄色葡萄球菌感染、药物和接触性皮炎等。

【治疗】

水痘是自限性疾病，无合并症时以一般治疗和对症处理为主。患者应隔离，加强护理，如勤换内衣、剪短患儿指甲、戴手套以防抓伤和减少继发感染等。保持空气流通，供给足够水分和易消化食物。皮肤瘙痒可局部使用炉甘石洗剂，必要时可给予少量镇静剂。抗病毒药物首选阿昔洛韦，应尽早使用，一般应在皮疹出现的 48 小时内开始。口服每次 20mg/kg(<800mg)，每日 4 次；重症患者需静脉给药，每次 10~20mg/kg，每 8 小时 1 次。继发细菌感染时可给予抗生素治疗。皮质激素有导致病毒播散的可能，不宜使用。

【预防】

儿童水痘预后一般良好，成人和 T 细胞免疫功能缺陷患者(如淋巴细胞性恶性疾患)、接受皮质类固醇治疗或化疗者预后严重，甚至致命。患儿应隔离至皮疹全部结痂为止；对有接触史的易患儿，应检疫 3 周。水痘减毒活疫苗能有效预防易患小儿发生水痘，其保护率可达 85%~95%，并可持续 10 年以上。对正在使用大剂量激素、免疫功能受损、恶性病患者以及接触过患者的孕妇、患水痘母亲的新生儿，在接触水痘 72 小时内每 10kg 体重肌内注射水痘 - 带状疱疹免疫球蛋白 125~625U，可起到预防作用。

笔记

（夏晓玲）

四、传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis，IM）是由EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）所致的急性感染性疾病，主要侵犯儿童和青少年，临床上以发热、咽喉痛、肝脾和淋巴结肿大、外周血中淋巴细胞增多并出现异型淋巴细胞等为特征。由于其症状、体征的多样化和不典型病例在临床上逐渐增多，给诊断、治疗带来一定困难。

【病原学】

EBV是本病的病原体。1964年由Epstein和Barr首先从患恶性淋巴瘤（Burkitt lymphoma）的非洲儿童的瘤组织中发现，1968年由Henle等报道为本病的病原体，并在此后众多的研究中得到证实。EBV属于疱疹病毒属，是一种嗜淋巴细胞的DNA病毒，具有潜伏及转化的特征。电镜下病毒呈球形，直径约150~180nm。EBV基因组呈线状，但在受染细胞内，病毒DNA存在两种形式：①线状DNA整合到宿主细胞染色体DNA中；②以环状的游离体游离于宿主细胞DNA之外。这两种形式的DNA，因不同的宿主细胞而可独立或并存。

EBV有5种抗原成分，均能产生各自相应的抗体：①衣壳抗原（viral capsid antigen，VCA）：可产生IgM和IgG抗体，VCA-IgM抗体早期出现，在1~2个月后消失，是新近受EBV感染的标志；VCA-IgG出现稍迟于前者，可持续多年或终生，故不能区别新近感染与既往感染。②早期抗原（early antigen，EA）：是EBV进入增殖性周期初期形成的一种抗原，其中EA-D成分为EBV活跃增殖的标志。EA-IgG抗体于病后3~4周达高峰，持续3~6个月。③核心抗原（nuclear antigen，EBNA）：EBNA-IgG于病后3~4周出现，持续终生，是既往感染的标志。④淋巴细胞决定的膜抗原（lymphocyte determinant membrane antigen，LYDMA）：带有LYDMA的B细胞是细胞毒性T（Tc）细胞攻击的靶细胞，其抗体为补体结合抗体，出现和持续时间与EBNA-IgG相同，也是既往感染的标志。⑤膜抗原（membrane antigen，MA）：是中和性抗原，可产生相应中和抗体，其出现和持续时间与EBNA-IgG相同。

【流行病学】

本病世界各地均有发生，多呈散发性，但也不时出现一定规模的流行。全年均有发病，以秋末至初春为多。病后可获得较稳固的免疫力，再次发病者极少。患者和隐性感染者是传染源。病毒大量存在于唾液腺及唾液中，可持续或间断排毒达数周、数月甚至数年之久。由于病毒主要在口腔分泌物中，因此口-口传播是重要的传播途径，飞沫传播虽有可能但并不重要，偶可经输血传播。虽然也在妇女生殖道内发现EBV，但垂直传播问题尚有争议。本病主要见于儿童和青少年，性别差异不大。6岁以下小儿得病后大多表现为隐性或轻型感染，15岁以上感染者则多呈典型症状。

【发病机制】

EBV进入口腔后，主要累及咽部上皮细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞及NK细胞，因这些细胞均具有EBV的受体CD21。EBV在咽部细胞中增殖，导致细胞破坏，引起扁桃体炎和咽炎症状，局部淋巴结受累肿大。病毒还可在腮腺和其他唾液腺上皮细胞中繁殖，并可长期或间歇性向唾液中排放，然后进入血液，通过病毒血症或受感染的B淋巴细胞进行播散，继而累及周身淋巴系统。受感染的B淋巴细胞表面抗原发生改变，引起T淋巴细胞的强烈免疫应答而转化为细胞毒性T细胞（主要是$CD8^+$T细胞，TCL）。TCL细胞在免疫病理损伤形成中起着非常重要的作用，它一方面杀伤感染EBV的B细胞，另一方面侵犯许多组织器官而产生一系列的临床表现。患者血中的大量异常淋巴细胞（又称为异型细胞）就是这种具有杀伤能力的T细胞。此外，本病发病机制除主要是由于B、T细胞间的交互作用外，还有免疫复合物的沉积以及病毒对细胞的直接损害等因素。T淋巴细胞活化后产生的细胞因子亦可能在IM的发病中起一定作用，机制尚不清楚。婴幼儿时期典型病例很少，主要是因为不能对EBV产生充分的免疫应答。

笔记

【病理】

淋巴细胞的良性增生是本病的基本病理特征。病理可见非化脓性淋巴结肿大，淋巴细胞及单核-吞噬细胞高度增生。肝、心、肾、肾上腺、肺、皮肤、中枢神经系统等重要器官系统均可有淋巴细胞、单核细胞及异型淋巴细胞浸润及局限性坏死病灶。脾脏充满异型淋巴细胞，水肿，致脾脏质脆、易出血，甚至破裂。

【临床表现】

潜伏期5~15天。起病急缓不一，症状呈多样性，多数患者有乏力、头痛、畏寒、鼻塞、恶心、食欲减退、轻度腹泻等前驱症状。

症状轻重不一，年龄越小，症状越不典型。发病期典型表现有：

1. 发热 一般均有发热，体温38~40℃，无固定热型，热程大多1~2周，少数可达数月。中毒症状多不严重。

2. 咽峡炎 绝大多数患儿可表现为咽部、扁桃体、腭垂充血、肿胀，可见出血点，伴有咽痛，部分患儿扁桃体表面可见白色渗出物或假膜形成。咽部肿胀严重者可出现呼吸及吞咽困难。

3. 淋巴结肿大 全身淋巴结均可肿大，在病程第1周就可出现。以颈部最为常见。肘部滑车淋巴结肿大常提示有本病的可能。肿大淋巴结直径很少超过3cm，中等硬度，无明显压痛和粘连，肠系膜淋巴结肿大时，可引起腹痛。肿大淋巴结常在热退后数周才消退，亦可数月消退。

4. 肝、脾肿大 肝肿大者约占20%~62%，大多数在肋下2cm以内，可出现肝功能异常，并伴有急性肝炎的上消化道症状，部分有轻度黄疸。约半数患者有轻度脾肿大，伴疼痛及压痛，偶可发生脾破裂。

5. 皮疹 部分患者在病程中出现多形性皮疹，如丘疹、斑丘疹、荨麻疹、猩红热样斑疹、出血性皮疹等。多见于躯干。皮疹大多在4~6日出现，持续1周左右消退。消退后不脱屑，也无色素沉着。

本病病程一般为2~3周，也可长至数月。偶有复发，但病程短，病情轻。婴幼儿感染常无典型表现，但血清EBV抗体可阳性。

【并发症】

重症患者可并发神经系统疾病，如吉兰-巴雷综合征、脑膜脑炎或周围神经炎等。在急性期可发生心包炎、心肌炎、EB病毒相关性噬血细胞综合征。约30%的患者出现咽部继发性细菌感染。其他少见的并发症包括间质性肺炎、胃肠道出血、肾炎、自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症及血小板减少症等。脾破裂虽然少见，但极严重，轻微创伤即可诱发。

【实验室检查】

1. 血常规 外周血象改变是本病的重要特征。早期白细胞总数可正常或偏低，以后逐渐升高 $>10\times10^9/L$，高者可达 $(30\sim50)\times10^9/L$。白细胞分类早期中性粒细胞增多，以后淋巴细胞数可达60%以上，并出现异型淋巴细胞。异型淋巴细胞超过10%或其绝对值超过 $1.0\times10^9/L$ 时具有诊断意义。部分患儿可有血红蛋白降低和血小板计数减少。

2. 血清嗜异性凝集试验（heterophil agglutination test，HAT） 起病1周内患儿血清中出现IgM嗜异性抗体，能凝集绵羊或马红细胞，阳性率达80%~90%。凝集效价在1∶64以上，经豚鼠肾吸收后仍呈阳性者具有诊断价值。此抗体体内持续存在2~5个月。5岁以下小儿试验多为阴性。

3. EBV特异性抗体检测 间接免疫荧光法和酶联免疫法检测血清中VCA-IgM和EA-IgG。VCA-IgM阳性是新近EBV感染的标志，EA-IgG一过性升高是近期感染或EBV复制活跃的标志，均具有诊断价值。

4. EBV-DNA检测 采用实时定量聚合酶链反应（RT-PCR）方法能快速、敏感、特异的检测患儿血清中含有高浓度EBV-DNA，提示存在病毒血症。

5. 其他 部分患儿可出现心肌酶升高、肝功能异常、肾功能损害、T淋巴细胞亚群CD4/CD8比例降低或倒置。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

根据流行情况、典型临床表现(发热、咽痛、肝脾及淋巴结肿大)、外周血异型淋巴细胞 >10%、嗜异性凝集试验阳性、EB 病毒特异性抗体(VCA-IgM、EA-IgG)和 EBV-DNA 检测阳性可作出临床诊断,特别是 VCA-IgM 阳性或急性期及恢复期双份血清 VCA-IgG 抗体效价呈 4 倍以上增高是诊断 EBV 急性感染最特异和最有价值的血清学试验,阳性可以确诊。

本病需与巨细胞病毒、腺病毒、肺炎支原体、甲肝病毒、风疹病毒等感染所致的淋巴细胞和单核细胞增多相鉴别。其中巨细胞病毒所致者最常见,有人认为在嗜异性抗体阴性的类传染性单核细胞增多症中,几乎半数与 CMV 有关。

【治疗】

临床上无特效的治疗方法,主要采取对症治疗。由于轻微的腹部创伤就有可能导致脾破裂,因此有脾肿大的患者 2~3 周内应避免与腹部接触的运动。抗菌药物对本病无效,仅在继发细菌感染时应用。抗病毒治疗可用阿昔洛韦、更昔洛韦及伐昔洛韦等药物,但其确切疗效尚存争议。静脉注射丙种球蛋白可使临床症状改善,缩短病程,早期给药效果更好。α- 干扰素亦有一定治疗作用。重型患者短疗程应用肾上腺皮质激素可明显减轻症状。发生脾破裂时,应立即输血,并行手术治疗。

【预防】

由于除了传染性单核细胞增多症以外,一些恶性疾病,包括鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤等也与 EB 病毒感染有关。因此近年来国内外正在研制 EB 病毒疫苗,除可用以预防本病外,尚考虑用于与 EBV 感染相关的儿童恶性淋巴瘤和鼻咽癌的免疫预防。

【预后】

本病系自限性疾病,预后大多良好,自然病程约 2~4 周。少数恢复缓慢,可达数周至数月。病死率约为 1%~2%,多由严重并发症所致。

(孙立荣)

五、流行性腮腺炎

流行性腮腺炎(mumps,epidemic parotitis)是由腮腺炎病毒引起的急性呼吸道传染病,以腮腺肿痛为临床特征,可并发脑膜脑炎和胰腺炎等。多在幼儿园和学校中流行,以 5~15 岁患者较为多见。一次感染后可获得终身免疫。

【病原与流行病学】

腮腺炎病毒属于副黏病毒科,基因组为单链 RNA。仅有 1 个血清型。病毒颗粒呈圆形,大小悬殊,约 100~200nm,有包膜。病毒表面有 2 个组分,血凝素 - 神经氨酸酶蛋白和溶解蛋白,对病毒毒力起着重要作用。该病毒对物理和化学因素敏感,来苏、福尔马林等均能在 2~5 分钟内将其灭活,紫外线照射也可将其杀灭,加热至 56℃,20 分钟即失去活力。人是病毒的唯一宿主。腮腺炎患者和健康带病毒者是本病的传染源,患者在腮腺肿大前 6 天到发病后 9 天内,从唾液中均可以分离出腮腺炎病毒。主要通过呼吸道飞沫传播,亦可因唾液污染食具和玩具,通过直接接触而感染。全年均可发生感染流行,但以冬春季发病较多。

【发病机制】

病毒通过口、鼻进入人体后,在上呼吸道黏膜上皮组织和淋巴组织中增殖,导致局部炎症和免疫反应,并进入血液引起病毒血症,进而扩散到腮腺和全身各器官。亦可经口腔沿腮腺管传播到腮腺。由于病毒对腺体组织和神经组织具有高度亲和性,可使多种腺体(腮腺、舌下腺、颌下腺、胰腺、生殖腺等)发生炎症改变,一旦侵犯神经系统,可导致脑膜脑炎等严重病变。

【病理】

受侵犯的腺体出现非化脓性炎症为本病的病理特征,如间质充血、水肿、点状出血、淋巴细胞浸润和腺体细胞坏死等。腺体导管细胞肿胀,管腔中充满坏死细胞及渗出物,使腺体分泌排

笔记

出受阻，唾液中的淀粉酶经淋巴系统进入血液，使血、尿淀粉酶增高。如发生脑膜脑炎，可见脑细胞变性、坏死和炎症细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期 14~25 天，平均 18 天。儿童大多无前驱症状，常以腮腺肿大和疼痛为首发体征。常先见于一侧，然后另一侧也相继肿大，位于下颌骨后方和乳突之间，以耳垂为中心向前、后、下发展，边缘不清，表面发热但多不红，触之有弹性感并有触痛。1~3 日内达高峰，面部一侧或双侧因肿大而变形，局部疼痛、过敏，开口咀嚼或吃酸性食物时胀痛加剧。腮腺肿大可持续 5 日左右，以后逐渐消退。腮腺导管开口（位于上颌第二臼齿对面黏膜上）在早期可有红肿，有助于诊断。在腮腺肿胀时，可见颈前下颌处颌下腺和舌下腺亦明显肿胀，并可触及椭圆形腺体。病程中患者可有不同程度的发热，持续时间不一，短则 1~2 天，多则 5~7 天，亦有体温始终正常者。可伴有头痛、乏力和食欲减退等。

由于腮腺炎病毒有嗜腺体和嗜神经性，常侵入中枢神经系统和其他腺体、器官而出现以下并发症：

1. 脑膜脑炎 是儿童期最常见的并发症，常在腮腺炎高峰时出现，也可出现在腮腺肿大前或腮腺肿大消失以后。表现为发热、头痛、呕吐、颈项强直、Kernig 征阳性等，脑脊液的改变与其他病毒性脑炎相似。预后大多良好，常在 2 周内恢复正常，多无后遗症。少数可遗留耳聋和阻塞性脑积水。

2. 睾丸炎 是男孩最常见的并发症，多为单侧。常发生在腮腺炎起病后的 4~5 天、肿大的腮腺开始消退时。开始为睾丸疼痛，随之肿胀伴剧烈触痛，可并发附睾炎、鞘膜积液和阴囊水肿。大多数患者有严重的全身反应，突发高热、寒战等。一般约 10 天左右消退，约 1/3~1/2 的病例发生不同程度的睾丸萎缩，一般不影响生育。双侧受累可导致不育，但非常少见。

3. 卵巢炎 约 5%~7% 的青春期女性患者可并发卵巢炎，症状多较轻，可出现下腹疼痛及压痛，月经不调等，一般不影响受孕。

4. 胰腺炎 严重的急性胰腺炎较少见。常发生在腮腺肿大数日后，表现为上腹部剧痛和触痛，伴发热、寒战、恶心、反复呕吐等，由于单纯腮腺炎即可引起血、尿淀粉酶增高，因此淀粉酶升高不能作为诊断胰腺炎的证据，需做血清脂肪酶检查，有助于诊断。

5. 其他并发症 心肌炎较常见，而肾炎、乳腺炎、胸腺炎、甲状腺炎、泪腺炎、角膜炎、血小板减少及关节炎等偶可发生。

【实验室检查】

1. 血、尿淀粉酶测定 90% 的患者发病早期血清和尿淀粉酶有轻度至中度增高，约 2 周左右恢复正常，血脂肪酶增高有助于胰腺炎的诊断。

2. 血清学检查 近年来大多采用 ELISA 法检测患者血清中腮腺炎病毒特异性 IgM 抗体，可以早期快速诊断（前提是 1 个月内未接种过腮腺炎减毒活疫苗）。双份血清特异性 IgG 抗体效价有 4 倍以上增高有诊断意义。亦可用 PCR 技术检测腮腺炎病毒 RNA，有很高的敏感性。

3. 病毒分离 在发病早期取患者唾液、尿液、脑脊液或血液标本，及时接种鸡胚或人胚肾细胞进行病毒分离试验，阳性标本采用红细胞吸附抑制试验或血凝抑制试验进行鉴定，阳性者可以确诊。

【诊断和鉴别诊断】

通常根据流行病学史、临床症状和体格检查即可作出腮腺炎的诊断。对可疑病例可进行血清学检查及病毒分离试验以确诊。鉴别诊断包括化脓性腮腺炎、其他病毒性腮腺炎以及其他原因引起的腮腺肿大，如白血病、淋巴瘤、口眼干燥关节综合征或罕见的腮腺肿瘤等。

【治疗】

目前尚无特异性抗病毒治疗，以对症处理为主。

笔记

注意保持口腔清洁，给予清淡饮食，忌酸性食物，多饮水。对高热、头痛和并发睾丸炎者给予解热止痛药物。睾丸肿痛时可用丁字带托起。中药治疗多用清热解毒，软坚消痛法，常用普济消毒饮加减内服和青黛散调醋局部外敷等。发病早期可使用利巴韦林 10~15mg/(kg·d) 静脉滴注，疗程 5~7 天。对重症患者可短期使用肾上腺皮质激素治疗，疗程 3~5 天。脑膜脑炎、胰腺炎等的治疗见相关章节。

【预防】

及早隔离患者直至腮腺肿胀完全消退为止。集体机构中有接触史的儿童应检疫 3 周。保护易感儿可接种腮腺炎减毒活疫苗，除皮下接种外，也可采用喷喉、喷鼻或气雾吸入等，同样能够取得良好效果。接种麻疹 - 风疹 - 腮腺炎三联疫苗也具有良好的保护作用。

六、手足口病

手足口病（hand，foot and mouth disease，HFMD）是由肠道病毒引起的传染性疾病，好发于儿童，尤以 3 岁以下年龄组发病率最高。主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播。临床主要表现为发热、口腔和四肢末端的斑丘疹、疱疹，重者可出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿和循环障碍等。致死原因主要为脑干脑炎及神经源性肺水肿。由于病毒的传染性很强，常常在托幼机构造成流行。

【病原学】

引起手足口病的病毒主要为肠道病毒，我国以柯萨奇病毒 A 组 16 型（Coxsackie virus，CoxA16）和肠道病毒 71 型（entero virus，EV71）多见。肠道病毒属 RNA 病毒类的微小 RNA 病毒科，病毒颗粒小，呈 20 面体立体对称球形，直径约 24~30nm。适合在湿热的环境中生存，不易被胃酸和胆汁灭活。该类病毒对外界有较强的抵抗力，在 4℃可存活 1 年。因病毒结构中无脂质，故对乙醚、来苏、氯仿等消毒剂不敏感，但病毒不耐强碱，对紫外线及干燥敏感。高锰酸钾、漂白粉、甲醛、碘酒等能使其灭活。

【流行病学】

人类是已知的人肠道病毒的唯一宿主。手足口病患者和隐性感染者均为传染源，主要通过粪 - 口途径传播，亦可经接触患者呼吸道分泌物、疱疹液及污染的物品而感染，疾病流行季节医源性传播也不容忽视。是否可经水或食物传播目前尚不清楚。人群对肠道病毒普遍易感，但成人大多通过隐性感染获得相应的抗体，因此临床上以儿童患者为主，尤其容易在托幼机构的儿童之间流行。感染后可获得免疫力，但持续时间尚不明确。发病前数天，感染者咽部分泌物与粪便中就可检出病毒，粪便中排出病毒的时间可长达 3~5 周。

【发病机制】

手足口病（特别是 EV71 感染）的发病机制目前还不完全清楚。肠道病毒由消化道或呼吸道侵入机体后，在局部黏膜或淋巴组织中增殖，由此进入血液循环导致病毒血症，并随血流播散至脑膜、脑、脊髓、心脏、皮肤、黏膜等靶组织继续复制，引发炎症性病变并出现相应的临床表现。大多数患者由于宿主的防御机制，感染可被控制而停止发展，成为无症状感染或临床表现为轻症；仅极少数患者，病毒在靶器官广泛复制，成为重症感染。对各种靶器官的趋向性部分决定于感染病毒的血清型。近年来有研究证据显示，机体的细胞屏障，主要是巨噬细胞和 T 淋巴细胞功能，在 EV71 感染的过程中起到重要的作用。

【临床表现】

手足口病的临床表现复杂而多样，根据临床病情的轻重程度，分为普通病例和重症病例。

1. 普通病例 急性起病，大多有发热，可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。口腔内可见散发性的疱疹或溃疡，多位于舌、颊黏膜和硬腭等处，引起口腔疼痛，导致患儿拒食、流涎。手、足和臀部出现斑丘疹和疱疹，偶见于躯干，呈离心性分布。皮疹消退后不留瘢痕或色素沉着，多在

笔记

1 周内痊愈，预后良好。

2. 重症病例　少数病例病情进展迅速，在发病 1~5 天左右出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等，极少数病例病情危重，可致死亡，存活病例可留有后遗症。

(1) 神经系统表现：多出现在病程 1~5 天内，患儿可持续高热，出现中枢神经系统损害表现，如精神萎靡、嗜睡或激惹、易惊、头痛、恶心、呕吐、食欲不振、谵妄甚至昏迷；肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍；肌无力或急性弛缓性瘫痪、惊厥等。颈项强直在大于 1~2 岁的儿童中较为明显，腱反射减弱或消失，Kernig 征和 Brudzinski 征阳性。

(2) 呼吸系统表现：呼吸增快并浅促、呼吸困难或呼吸节律改变，口唇发绀，咳嗽加重，咳白色、粉红色或血性泡沫样痰液，肺部可闻及湿啰音或痰鸣音。

(3) 循环系统表现：心率增快或减慢，面色灰白、皮肤花纹、四肢发凉、出冷汗，指(趾)端发绀；持续血压降低，毛细血管充盈时间延长。

【实验室检查】

1. 血常规　白细胞计数多正常或降低，病情危重者白细胞计数可明显升高。

2. 血生化检查　部分病例可有轻度谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高，病情危重者可有肌钙蛋白(cTnI)和血糖升高。

3. 血气分析　呼吸系统受累时可有动脉血氧分压降低、血氧饱和度下降，二氧化碳分压升高和酸中毒。

4. 脑脊液检查　神经系统受累时可表现为外观清亮，压力增高，细胞计数增多(以单核细胞为主)，蛋白正常或轻度增高，糖和氯化物正常。

5. 病原学检查　鼻咽拭子、气道分泌物、疱疹液或粪便标本中 CoxA16、EV71 等肠道病毒特异性核酸阳性或分离到肠道病毒可以确诊。

6. 血清学检查　急性期与恢复期血清 CoxA16、EV71 等肠道病毒中和抗体有 4 倍以上的升高亦可确诊。

7. 胸部 X 线检查　可表现为双肺纹理增多，网格状、斑片状阴影，部分病例以单侧为著。

8. 磁共振检查　神经系统受累者可见以脑干、脊髓灰质损害为主的异常改变。

【诊断和鉴别诊断】

根据流行病学资料、急性起病，发热(部分病例可无发热)伴手、足、口、臀部皮疹可以作出诊断。少数重症病例皮疹不典型，临床诊断困难，需结合病原学或血清学检查作出诊断。近年来大量临床研究提示，具有以下表现者(尤其 3 岁以下的患儿)，有可能在短期内发展为危重病例，应密切观察病情变化，进行必要的辅助检查，有针对性地做好救治工作：①持续高热不退；②精神差、呕吐、易惊、肢体抖动、无力；③呼吸、心率增快；④出冷汗、末梢循环不良；⑤高血压；⑥外周血白细胞计数、血小板计数明显增高；⑦高血糖。

鉴别诊断包括：

1. 其他引起儿童发热、出疹性的疾病　见表 10-1。

2. 其他病毒所致脑炎或脑膜炎　由其他病毒，如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、呼吸道病毒等引起的脑炎或脑膜炎，临床表现与手足口病合并中枢神经系统损害的重症病例表现相似，对皮疹不典型者，应根据流行病学史尽快留取标本进行肠道病毒病原学检查，结合病原学或血清学检查作出诊断。

3. 肺炎　重症手足口病可发生神经源性肺水肿，应与肺炎鉴别。肺炎主要表现为发热、咳嗽、呼吸急促等呼吸道症状，一般无皮疹，大多无粉红色或血性泡沫痰。

4. 暴发性心肌炎　以循环障碍为主要表现的重症手足口病病例需与暴发性心肌炎鉴别。后者多有严重的心律失常、心源性休克、阿斯综合征等表现，一般无皮疹。可依据病原学和血清学检测进行鉴别。

笔记

【治疗】

1. 普通病例　目前尚无特效抗病毒药物和特异性治疗手段，主要是对症治疗。注意隔离，避免交叉感染。适当休息，清淡饮食，作好口腔和皮肤护理。

2. 重症病例

（1）神经系统受累的治疗

1）控制颅内高压：限制入量，积极给予甘露醇降颅压治疗，每次 0.5~1.0g/kg，每 4~8 小时 1 次，20~30 分钟快速静脉注射。根据病情调整给药间隔时间及剂量。必要时加用呋塞米。

2）酌情应用糖皮质激素治疗，参考剂量：甲泼尼龙 1~2mg/(kg·d)；氢化可的松 3~5mg/(kg·d)；地塞米松 0.2~0.5mg/(kg·d)，病情稳定后，尽早减量或停用。

3）酌情静脉注射免疫球蛋白，总量 2g/kg，分 2~5 天给予。

4）对症治疗：降温、镇静、止惊。密切监护，严密观察病情变化。

（2）呼吸、循环衰竭的治疗：①保持呼吸道通畅，吸氧；②监测呼吸、心率、血压和血氧饱和度；③呼吸功能障碍的治疗参见第十八章第二节；④保护重要脏器的功能，维持内环境稳定。

（3）恢复期治疗：①促进各脏器功能恢复；②功能康复治疗；③中西医结合治疗。

【预防】

目前尚无安全有效的疫苗预防 EV71 等肠道病毒的感染。患儿应进行隔离。本病流行期间不宜带儿童到人群聚集的公共场所，注意保持环境卫生，勤洗手，居室要经常通风，勤晒衣被。

（夏晓玲）

第二节　细菌感染

一、败血症

败血症（septicemia）过去的定义系指致病菌进入血液循环并在其中繁殖，产生毒素而引起的全身性严重感染。败血症患者出现低灌注和脏器功能失调者称为重症败血症。近年来，对败血症的研究越来越重视机体对微生物及其毒素所产生的全身反应，并将宿主对微生物感染的全身反应称为脓毒血症（sepsis）。将人体对各种损害，包括细菌感染所引起的全身性炎症反应称为全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）。新的败血症的定义是指微生物进入血液循环并在其中繁殖，产生毒素，并发生 SIRS。

【病因】

各种致病菌都可引起败血症。革兰阳性球菌主要为葡萄球菌、肠球菌和链球菌；革兰阴性菌主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、假单胞菌属、变形杆菌、克雷伯菌属等；厌氧菌以脆弱类杆菌、梭状芽胞杆菌及消化道链状菌为多见。败血症致病菌种类可因不同年龄、性别、感染灶、原发病、免疫功能、感染场所和不同地区而有一定差别。自抗生素应用以来，特别是随着新型抗生素的不断问世和广泛应用于临床，使革兰阳性菌感染有所下降，革兰阴性菌及各种耐药菌株感染逐年上升。由于糖皮质激素等免疫抑制剂及抗肿瘤药物的广泛应用，机体防御功能受损，致使一些既往认为不致病或致病力弱的条件致病菌引起的败血症亦有所增加。

【发病机制】

侵入人体的病原微生物能否引起败血症，不仅与微生物的毒力及数量有关，更重要的是取决于人体的免疫防御功能。当人体的抵抗力因各种慢性疾病、皮肤黏膜屏障破坏、免疫抑制受到削弱时，致病微生物可自局部侵入血液循环，细菌进入血液循环后，在生长、增殖的同时产生了大量毒素，造成机体组织受损，进而激活 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IFN-γ 等细胞因子，发生 SIRS，

笔记

激活补体系统、凝血系统、血管舒缓素、激肽系统等，造成广泛的内皮细胞损伤、凝血及纤溶过程改变，血管张力丧失及心肌抑制，引发感染性休克、DIC 和多器官功能衰竭（multiple organ failure, MOF）（图 10-1）。

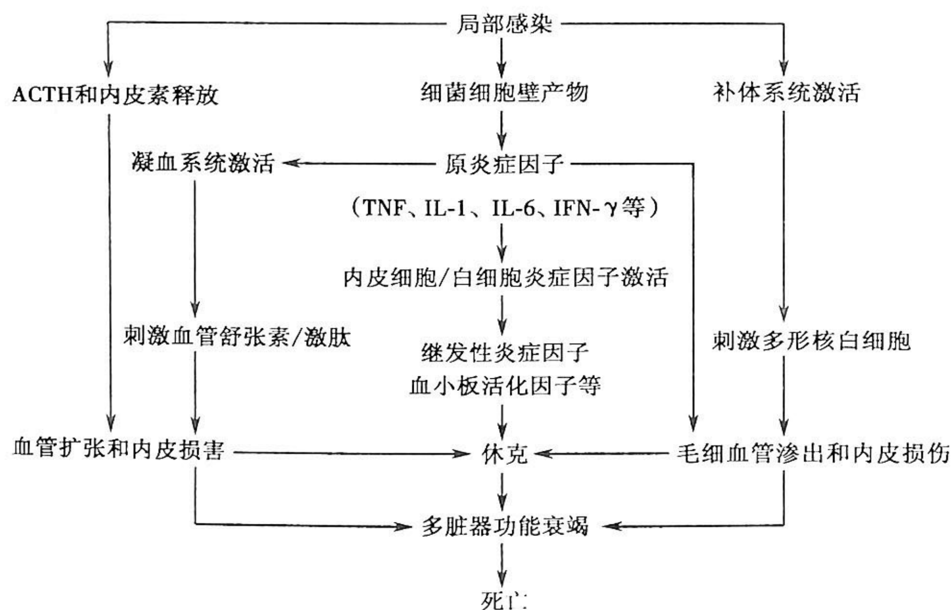


图 10-1 败血症的病理过程

【病理】

败血症患者共同的和最显著的病理变化是毒血症引起的中毒改变。组织器官细胞变性、微血管栓塞、组织坏死、出血及炎症细胞浸润。除肺、肠、肝、肾、肾上腺等具有上述病变外，心、脾等也常被波及。

【临床表现】

1. 原发感染灶 多数败血症患者都有轻重不等的原发感染灶。原发感染灶的特点为所在部位红、肿、热、痛和功能障碍。

2. 感染中毒症状 大多起病较急，突然发热或先有畏冷或寒战，继之高热，弛张热或稽留热，间歇或不定型。体弱、重症营养不良和小婴儿可不发热，甚至体温低于正常。精神萎靡或烦躁不安、面色苍白或青灰、头痛，肌肉、关节酸痛，软弱无力、不思饮食、气急、脉速，甚至呼吸困难。少数患者可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状。重者可出现中毒性脑病、中毒性心肌炎、肝炎、肠麻痹、感染性休克、DIC 等。

3. 皮疹 可有出血点、斑疹、丘疹或荨麻疹等。金黄色葡萄球菌败血症可出现猩红热样皮疹、荨麻疹；脑膜炎双球菌败血症常有大小不等的瘀点、瘀斑；坏死性皮疹可见于铜绿假单胞菌败血症。

4. 肝脾肿大 一般仅轻度增大，当发生中毒性肝炎或肝脓肿时则肝增大显著且伴明显压痛，并可出现黄疸。

5. 迁徙性病灶 随病原菌而不同，常见的迁徙性病灶有皮下及深部肌肉脓肿、肺炎、渗出性胸膜炎、肺脓肿、脓胸、感染性心内膜炎、化脓性心包炎、脑脓肿、骨髓炎等。

【实验室检查】

1. 外周血象 白细胞总数以及中性粒细胞增加，核左移，细胞质中出现中毒颗粒。重症或衰弱者白细胞总数减少，红细胞以及血红蛋白常降低，重症者血小板减少。

2. 病原学检查 可送血及骨髓培养、原发病灶及迁徙病灶的脓液培养及涂片和瘀点涂片寻

笔记

找病原菌。为提高病原菌检出率，尽量于早期、抗菌药物治疗之前多次于发热和寒战发作期间采血，连续两次或同时从不同部位取双份标本，以便能分清是污染还是致病菌。必要时应同时做厌氧菌、L型细菌和真菌培养。

3. 其他检查　聚合酶链反应（PCR）可用于检测病原菌DNA，方法快速，敏感性强，但易出现假阳性。对流免疫电泳、乳胶凝集试验用于检测病原菌抗原，有辅助诊断价值。

【诊断和鉴别诊断】

凡急性发热、外周血白细胞及中性粒细胞明显增高，而无局限于某一系统的急性感染时，都应考虑有败血症的可能。凡新近有皮肤感染、外伤，特别是有挤压疮疖史者，或者呼吸道、尿路等感染病灶或局灶感染虽经有效抗菌药物治疗但体温仍未控制且感染中毒症状明显，应高度怀疑败血症的可能。血培养和（或）骨髓培养阳性为败血症确诊的依据，但一次血培养阴性不能否定败血症的诊断。

败血症应与伤寒、粟粒性肺结核、恶性组织细胞病、结缔组织病，如幼年特发性关节炎（全身型）等相鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗　患儿宜卧床休息，加强护理，供给营养丰富的食品及足够液体，注意电解质平衡及维生素补充，防止压疮等发生。感染中毒症状严重者可在足量应用有效抗生素的同时给予小剂量糖皮质激素治疗5~7天。

2. 抗菌治疗　应尽早使用抗生素，在未获得病原学结果之前应根据情况给予抗菌药物经验治疗，以后再根据病原菌种类和药物敏感试验结果调整给药方案。常选用二联或三联杀菌性抗生素联合静脉给药，2~3周病情稳定后改用肌内注射或口服。疗程需持续到症状改善，退热后2~3周，或血培养转阴后1~2周或连续2~3次血培养阴性后方可停药。

针对革兰阳性球菌，可用青霉素加氨基糖苷类（阿米卡星或庆大霉素）；金黄色葡萄球菌耐药菌株可用万古霉素；耐药性革兰阴性菌可用第三代头孢菌素或含有酶抑制剂的第三代头孢菌素。抗生素宜用足量或大剂量静脉给药，无尿或少尿者不宜用对肾脏有毒副作用的药物。

3. 并发症的防治

(1) 感染性休克：详见有关章节。

(2) 原发炎症及迁徙性化脓性炎症或脓肿：应及时进行处理，有效引流。

(3) 基础疾病的治疗：败血症易发生在某些有基础疾病的患者，如糖尿病、肝硬化、慢性肾炎、恶性肿瘤等。对这些基础疾病仍应继续治疗。

二、感染性休克

感染性休克（septic shock）是发生在严重感染的基础上，由致病微生物及其产物引起急性循环障碍、有效循环血容量减少、组织血流灌注不足而致的复杂综合病征。

【病因】

多种病原微生物的感染均可伴发感染性休克，其中尤以革兰阴性菌所致者最多见。常见病原菌为痢疾杆菌、脑膜炎球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、克雷伯杆菌、沙门菌属及变形杆菌等。因革兰阴性菌能分泌内毒素，极易引起内毒素休克。严重革兰阳性菌感染亦能引起感染性休克。另外，在有全身免疫功能缺陷时，如患有慢性病、白血病、淋巴瘤等，器官移植，长期应用免疫抑制剂、抗癌药物、放射治疗和放置静脉导管、导尿管等，极易诱发革兰阴性菌感染而导致感染性休克。

【发病机制】

现在认为，休克是在外因、内因和医源性因素构成的致病网络作用下，机体由全身炎症反应

笔记

综合征(SIRS)、严重败血症发展为多脏器功能不全综合征过程中的急性循环衰竭。

1. 微循环障碍 在休克发生发展过程中,微血管经历痉挛、扩张和麻痹三个阶段。有效循环血量减少,回心血量进一步降低,血压明显下降。缺氧和酸中毒更明显。

2. 免疫炎症反应失控 全身或局部感染时,病原体刺激机体细胞(主要是血管内皮细胞、中性粒细胞和单核 - 巨噬细胞)产生多种促炎和抗炎介质,由于促炎 / 抗炎平衡失调,产生 SIRS 或代偿性抗炎反应综合征(compensated anti-inflammatory response syndrome,CARS)。

3. 神经体液、内分泌机制和其他体液介质。

【临床表现】

感染性休克的临床分期:

1. **休克代偿期** 以脏器低灌注为主要表现。患者神志尚清,但烦躁焦虑、面色和皮肤苍白、口唇和甲床轻度发绀、肢端湿冷。呼吸、心率代偿性增快,血压正常或略低。

2. **休克失代偿期** 脏器低灌注进一步加重,患者烦躁或意识不清、面色青灰、四肢厥冷,唇、指(趾)端明显发绀,皮肤毛细血管再充盈时间 >3 秒,心音低钝,血压下降。

3. **休克不可逆期** 患儿表现为血压明显下降、心音极度低钝,常合并肺水肿或 ARDS、DIC、肾衰竭、脑水肿和胃肠功能衰竭等多脏器功能衰竭(诊断标准见表 10-3)。

【实验室检查】

1. **外周血象** 白细胞计数大多增高,在(10~30)$\times 10^9$/L 之间;中性粒细胞增多伴核左移现象。血细胞比容和血红蛋白增高为血液浓缩的标志。

2. **病原学检查** 在抗菌药物治疗前常规进行血液或其他体液、渗出液、脓液培养(包括厌氧菌培养)。分离得到致病菌后进行药物敏感试验。

3. **尿常规和肾功能检查** 发生肾衰竭时,尿比重由初期的偏高转为低而固定(1.010 左右);尿 / 血肌酐比值 >15,尿 / 血毫渗量之比 <1.5,尿钠排泄量 >40mmol/L。

4. **血液生化及血气分析** ①血清电解质测定:血钠偏低,血钾高低不一,取决于肾功能状况。②血清酶测定:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸磷酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶同工酶的测定可反映组织脏器的损害情况。

5. **血液流变学和有关** DIC 的检查 发生 DIC 时,血小板计数进行性降低,凝血酶原时间及凝血活酶时间延长、纤维蛋白原减少、纤维蛋白降解产物增多、凝血酶时间延长、血浆鱼精蛋白副凝试验(3P 试验)阳性。

6. **其他** 心电图、X 线检查等可按需进行。

【诊断】

中华急诊医学分会儿科组和中华儿科分会急诊组于 2006 年制订了儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案。

1. **感染性休克代偿期(早期)** 临床表现符合以下 6 项之中的 3 项。

(1) 意识改变:烦躁不安或萎靡、表情淡漠、意识模糊,甚至昏迷、惊厥。

(2) 皮肤改变:面色苍白发灰,唇周、指(趾)发绀,皮肤花纹、四肢凉。如有面色潮红、四肢温暖、皮肤干燥为暖休克。

(3) 心率、脉搏:外周动脉搏动细弱,心率、脉搏增快。

(4) 毛细血管再充盈时间≥3 秒(需除外环境因素影响)。

(5) 尿量 <1ml/(kg·h)。

(6) 代谢性酸中毒(除外其他缺血缺氧及代谢因素)。

2. **感染性休克失代偿期** 代偿期临床表现加重伴血压下降,收缩压小于该年龄组第 5 百分位,或小于该年龄组平均值减 2 个标准差,即 1~12 个月 <70mmHg,1~10 岁 <70mmHg+[2× 年龄(岁)],≥10 岁 <90mmHg。

笔记

3. 临床表现分型

(1) 暖休克:为高动力性休克早期,可有意识改变、尿量减少或代谢性酸中毒等,但面色潮红、四肢温暖、脉搏无明显减弱,毛细血管再充盈时间无明显延长。此期容易漏诊,且可很快转为冷休克。心率快、血压低、过度通气、中心静脉压高、心排血量低多为失代偿表现。

(2) 冷休克:为低动力性休克,皮肤苍白、花纹,四肢凉,脉搏快、细弱,毛细血管再充盈时间延长。儿科患者以冷休克为多。

【治疗】

1. 液体复苏 充分液体复苏是逆转病情、降低病死率最关键的措施。需迅速建立2条静脉或骨髓输液通道。条件允许应放置中心静脉导管。

(1) 第1小时快速输液:常用0.9%氯化钠,首剂20ml/kg,10~20分钟静脉推注。然后评估循环与组织灌注情况(心率、血压、脉搏、毛细血管再充盈时间等)。若循环无明显改善,可再予第2剂、第3剂,每次均为10~20ml/kg。总量最多可达40~60ml/kg。第1小时输液既要重视液量不足,又要注意心肺功能(如肺部啰音、奔马律、肝肿大、呼吸做功增加等)。条件允许应做中心静脉压检测。第1小时液体复苏不用含糖液,血糖应控制在正常范围,若有低血糖,可用葡萄糖0.5~1g/kg纠正;当血糖>11.1mmol/L(200mg/dl)时,用胰岛素0.05U/(kg·h),称强化胰岛素治疗。

(2) 继续和维持输液:由于血液重新分配及毛细血管渗漏等,感染性休克的液体丢失和持续低血容量可能持续数日,因此要继续补液和维持补液。继续输液可用1/2~2/3张液体,可根据血电解质测定结果进行调整,6~8小时内输液速度为5~10ml/(kg·h)。维持输液用1/3张液体,24小时内输液速度为2~4ml/(kg·h),24小时后根据情况进行调整。在保证通气的前提下,根据血气分析结果给予碳酸氢钠,使pH达7.25即可。可以适当补充胶体液,如血浆等。一般不输血,若HCT<30%,应酌情输红细胞悬液或鲜血,使Hb>100g/L。继续及维持补液阶段也要动态观察循环状态,评估液量是否恰当,随时调整输液方案。

2. 血管活性药物 在液体复苏的基础上休克难以纠正,血压仍低或仍有明显灌注不良表现,可考虑使用血管活性药物以提高血压、改善脏器灌注。

(1) 多巴胺:5~10μg/(kg·min)持续静脉泵注,根据血压监测调整剂量,最大量不宜超过20μg/(kg·min)。

(2) 肾上腺素:0.05~2μg/(kg·min)持续静脉泵注,冷休克或有多巴胺抵抗时首选。

(3) 去甲肾上腺素:0.05~0.3μg/(kg·min)持续静脉泵注,暖休克或有多巴胺抵抗时首选。对儿茶酚胺反应的个体差异很大,用药要注意个体化原则。若有α受体敏感性下调,出现对去甲肾上腺素的抵抗,有条件可试用血管紧张素或精氨酸血管加压素,这类药物发挥作用不受α受体的影响。

(4) 莨菪类药物:主要有阿托品、山莨菪碱(654-2)、东莨菪碱。

(5) 正性肌力药物:伴有心功能障碍,疗效不佳时可使用正性肌力药物。常用多巴酚丁胺5~10μg/(kg·min)持续静脉泵注,根据血压调整剂量,最大量不宜超过20μg/(kg·min)。对多巴酚丁胺抵抗,可用肾上腺素。若存在儿茶酚胺抵抗,可选用磷酸二酯酶抑制剂氨力农、米力农。

(6) 硝普钠:心功能障碍严重且又存在高外周阻力的患儿,在液体复苏及应用正性肌力药物的基础上可使用半衰期短的血管扩张剂,如硝普钠0.5~8μg/(kg·min),应从小剂量开始,避光使用。

在治疗过程中进行动态评估,适时调整药物剂量及药物种类,使血流动力学指标达到治疗目标。切勿突然停药,应逐渐减少用药剂量,必要时小剂量可持续数天。

3. 控制感染和清除病灶 病原未明确前使用广谱高效抗生素静脉滴注,同时注意保护肾脏功能并及时清除病灶。

4. 肾上腺皮质激素 对重症休克疑有肾上腺皮质功能低下(如流行性脑膜炎)、ARDS、长期

笔记

使用肾上腺皮质激素或出现儿茶酚胺抵抗性休克时可以使用。目前主张小剂量、中疗程。氢化可的松 3~5mg/(kg·d)或甲泼尼龙 2~3mg/(kg·d),分 2~3 次给予。

5. 纠正凝血障碍 早期可给予小剂量肝素 5~10μg/kg 皮下或静脉输注(注意肝素不能皮下注射),每 6 小时 1 次。若已明确有 DIC,则应按 DIC 常规治疗。

6. 其他治疗 ①保证氧供及通气,充分发挥呼吸代偿作用。可应用 NCPAP,必要时小婴儿更需积极气管插管及机械通气,以免呼吸肌疲劳。儿童肺保护策略与成人相似。②注意各脏器功能支持,维持内环境稳定。③保证能量营养供给,注意监测血糖、血电解质。

【效果评价】

治疗目标是维持正常心肺功能,恢复正常灌注及血压。①毛细血管再充盈时间 <2 秒;②外周及中央动脉搏动均正常;③四肢温暖;④意识状态良好;⑤血压正常;⑥尿量 >1ml/(kg·h)。

表 10-3 婴儿及儿童系统脏器功能衰竭的诊断标准的建议(1995 年 5 月于太原)

1. 心血管系统
(1) 血压(收缩压):婴儿 <40mmHg,儿童 <50mmHg 或需持续静脉输入药物,如多巴胺 >5μg/(kg·min)以维持上述血压
(2) 心率:体温正常,安静状态,连续测定 1 分钟,婴儿 <60 次 / 分或 >200 次 / 分;儿童 <50 次 / 分或 >180 次 / 分
(3) 心搏骤停
(4) 血清 pH<7.2($PaCO_2$ 不高于正常值)
2. 呼吸系统
(1) 呼吸频率:体温正常,安静状态,连续测定 1 分钟,婴儿 <15 次 / 分或 >90 次 / 分;儿童 <10 次 / 分或 >70 次 / 分
(2) $PaCO_2$>65mmHg
(3) PaO_2<40mmHg(不吸氧,除外青紫型心脏病)
(4) 需机械通气(不包括手术后 24 小时内的患儿)
(5) PaO_2/FiO_2<200mmHg(除外青紫型心脏病)
3. 神经系统
(1) Glasgow 昏迷评分≤7 分
(2) 瞳孔固定、散大(除外药物影响)
4. 血液系统
(1) 急性贫血危象:Hb<50g/L
(2) 白细胞计数 $<2 \times 10^9$/L
(3) 血小板计数 $<20 \times 10^9$/L
5. 肾脏系统
(1) 血清 BUN>35.7mmol/L(100mg/dl)
(2) 血清肌酐 >176.8μmol/L(2.0mg/dl)
(3) 因肾功能不良需透析
6. 胃肠系统
(1) 应激性溃疡出血需输血
(2) 出现中毒性肠麻痹、高度腹胀
7. 肝脏系统
总胆红素 >85.5μmol/L(5ml/dl)及 AST 或 LDH 为正常的 2 倍以上(无溶血)

三、中毒型细菌性痢疾

笔记

中毒型细菌性痢疾(bacillary dysentery,toxic type),以下简称中毒型菌痢,是急性细菌性痢疾

的危重型。起病急骤，突然高热、反复惊厥、嗜睡、迅速发生休克、昏迷。本型多见于2~7岁健壮儿童，病死率高，必须积极抢救。

【病因和发病机制】

病原是痢疾杆菌，属于肠杆菌的志贺菌属，分A、B、C、D四群(志贺菌、福氏菌、鲍氏菌、宋内菌)，我国以福氏志贺菌多见。志贺菌内毒素从肠壁吸收入血后，引起发热、毒血症及急性微循环障碍。中毒型菌痢可发生脑水肿甚至脑疝，出现昏迷、抽搐及呼吸衰竭，是中毒型菌痢死亡的主要原因。

【病理】

中毒型菌痢肠道病变轻微，多见充血、水肿，个别病例结肠有浅表溃疡，但全身病变重，多脏器的微血管痉挛及通透性增加，突出的病理改变为大脑及脑干水肿，神经细胞变性及点状出血，肾小管上皮细胞变性坏死，部分病例肾上腺充血、皮质出血和萎缩。

【临床表现】

潜伏期多数为1~2天，短者数小时。起病急、发展快，高热可>40℃(少数不高)，迅速发生呼吸衰竭、休克或昏迷，肠道症状多不明显甚至无腹痛与腹泻，也有在发热、排便后2~3天才开始发展为中毒型。根据其主要表现又可分为以下3型：

1. **休克型(皮肤内脏微循环障碍型)** 主要表现为感染性休克。见感染性休克章节。

2. **脑型(脑微循环障碍型)** 因脑缺氧、水肿而发生反复惊厥、昏迷和呼吸衰竭。早期有嗜睡、呕吐、头痛、血压偏高，心率相对缓慢。随病情进展，很快进入昏迷、频繁或持续惊厥阶段。瞳孔大小不等、对光反射消失，呼吸深浅不匀、节律不整，甚至呼吸停止。此型较严重，病死率高。

3. **肺型(肺微循环障碍型)** 又称呼吸窘迫综合征，以肺微循环障碍为主，常在中毒型痢疾脑型或休克型基础上发展而来，病情危重，病死率高。

4. **混合型** 上述2型或3型同时或先后出现，是最为凶险的一种，病死率很高。

严重病例常合并DIC、肾衰竭，偶可合并溶血尿毒综合征。

【实验室检查】

1. **大便常规** 病初可正常，以后出现脓血黏液便，镜检有成堆脓细胞、红细胞和吞噬细胞。

2. **大便培养** 可分离出痢疾杆菌。

3. **外周血象** 白细胞总数多增高至$(10\sim20)\times10^9$/L以上。中性粒细胞为主，并可见核左移。当有DIC时，血小板明显减少。

4. **免疫学检测** 目前已有应用荧光物质标记的痢疾杆菌特异性多价抗体来检测大便标本中的致病菌，方法各异，都较快速，但特异性有待进一步提高。

5. **特异性核酸检测** 采用核酸杂交或PCR可直接检查粪便中的痢疾杆菌核酸，具有灵敏度高、特异性强、快速简便等优点。

【诊断和鉴别诊断】

2~7岁健壮儿童，夏秋季节突起高热，伴反复惊厥、脑病和(或)休克表现者，均应考虑中毒型菌痢，可用肛拭子或灌肠取粪便镜检，有大量脓细胞或红细胞可初步确诊。本病应注意与高热惊厥、流行性乙型脑炎等疾病相鉴别。

【治疗】

病情凶险，必须及时抢救。

1. **降温止惊** 可综合使用物理、药物降温或亚冬眠疗法。惊厥不止者，可用地西泮0.3mg/kg静脉注射(每次最大剂量≤10mg)；或用水合氯醛40~60mg/kg保留灌肠；或肌内注射苯巴比妥钠，每次5~10mg/kg。

2. **感染性休克的治疗** 参照感染性休克章节。

3. **防治脑水肿和呼吸衰竭** 保持呼吸道通畅，给氧。首选20%甘露醇降颅压，剂量为每次

笔记

0.5~1g/kg 静脉注射，每 6~8 小时 1 次，疗程 3~5 天，或与利尿剂交替使用，可短期静脉推注地塞米松。若出现呼吸衰竭应及早使用呼吸机。

4. 抗菌治疗 为迅速控制感染，通常选用两种痢疾杆菌敏感的抗生素静脉滴注。因近年来对氨苄西林、庆大霉素等耐药的痢疾杆菌菌株日益增多，故可选用阿米卡星、第三代头孢菌素、含有酶抑制剂的第三代头孢菌素和碳青霉烯类等药物。

第三节 结 核 病

一、概 述

结核病（tuberculosis）是由结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病。全身各个脏器均可受累，但以肺结核最常见。近年来，结核病的发病率有上升趋势。多药耐药性结核分枝杆菌菌株（MDR-TB）的产生已成为防治结核病的严重问题。

【病因】

结核分枝杆菌属于分枝杆菌属，具抗酸性，为需氧菌，革兰染色阳性，抗酸染色呈红色。分裂繁殖缓慢，在固体培养基上需 4~6 周才出现菌落。结核分枝杆菌可分为 4 型：人型、牛型、鸟型和鼠型，对人类致病的主要为人型和牛型，其中人型是人类结核病的主要病原体。

【流行病学】

1. 传染源 开放性肺结核（open pulmonary tuberculosis）患者是主要的传染源，正规化疗 2~4 周后，随着痰菌排量减少而传染性降低。

2. 传播途径 呼吸道为主要传染途径，小儿吸入带结核分枝杆菌的飞沫或尘埃后即可引起感染，形成肺部原发病灶。少数经消化道传染者，产生咽部或肠道原发病灶；经皮肤或胎盘传染者少见。

3. 易感人群 生活贫困、居住拥挤、营养不良、社会经济落后等是人群结核病高发的原因。新生儿对结核分枝杆菌非常易感。儿童发病与否主要取决于：

（1）结核分枝杆菌的毒力及数量。

（2）机体抵抗力的强弱：患麻疹、百日咳及白血病、淋巴瘤或艾滋病等小儿免疫功能受抑制和接受免疫抑制剂治疗者尤其好发结核病。

（3）遗传因素：与本病的发生有一定关系。单卵双胎儿结核病的一致性明显高于双卵双胎儿；亚洲人种（主要为菲律宾）发病率最高，白种人最低；身材瘦长者较矮胖者易感。另外，经研究发现组织相容性抗原（HLA）与结核病密切相关，特别是有 HLA-BW35 抗原者发生结核病的危险性比一般小儿高 7 倍。

【发病机制】

小儿初次接触结核分枝杆菌后是否发展为结核病，主要与机体的免疫力、细菌的毒力和数量有关，尤其与细胞免疫力强弱相关。机体在感染结核分枝杆菌后，在产生免疫力的同时，也产生变态反应，均为致敏 T 细胞介导，是同一细胞免疫过程的两种不同表现。

1. 细胞介导的免疫反应 巨噬细胞吞噬和消化结核分枝杆菌，并将特异性抗原传递给辅助 T 淋巴细胞（$CD4^+$ 细胞），巨噬细胞（主要为树突状细胞）分泌 IL-12，诱导 $CD4^+$ 细胞向 TH_1 细胞极化，分泌和释放 IFN-γ。IFN-γ 增强细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL、$CD8^+$ 细胞）和自然杀伤（NK）细胞的活性。上述细胞免疫反应可最终消灭结核分枝杆菌，但亦可导致宿主细胞和组织破坏。当细胞免疫反应不足以杀灭结核分枝杆菌时，结核分枝杆菌尚可通过巨噬细胞经淋巴管扩散到淋巴结。

笔记

2. 迟发型变态反应 是宿主对结核分枝杆菌及其产物的超常免疫反应，亦由 T 细胞介导，

以巨噬细胞为效应细胞。由于迟发型变态反应的直接和间接作用，引起细胞坏死及干酪样改变，甚至形成空洞。

感染结核分枝杆菌后机体可获得免疫力，90% 可终生不发病；5% 因免疫力低下当即发病，即为原发性肺结核。另 5% 仅于日后机体免疫力降低时才发病，称为继发性肺结核，是成人肺结核的主要类型。初染结核分枝杆菌，除潜匿于胸部淋巴结外，亦可随感染初期菌血症转到其他脏器，并长期潜伏，成为肺外结核（extra-pulmonary tuberculosis）发病的来源。

【诊断】

力求早期诊断。包括发现病灶，确定其性质、范围和是否排菌，并确定其是否活动，以作为预防和治疗的根据。

1. 病史

(1) 中毒症状：有无长期低热、轻咳、盗汗、乏力、食欲减退、消瘦等。

(2) 结核病接触史：应特别注意家庭病史，肯定的开放性结核病接触史对诊断有重要意义，年龄越小，意义越大。

(3) 接种史：接种卡介苗可以提高对结核病的抵抗力，应仔细检查患儿左上臂有无卡介苗接种后的瘢痕。

(4) 有无急性传染病史：特别是麻疹、百日咳等可使机体免疫功能暂时降低，致使体内隐伏的结核病灶活动、恶化，或成为感染结核病的诱因。

(5) 有无结核过敏表现：如结节性红斑、疱疹性结膜炎等。

2. 结核菌素试验

(1) 结核菌素试验：小儿受结核分枝杆菌感染 4~8 周后结核菌素试验即呈阳性反应。结核菌素试验属于迟发型变态反应。硬结平均直径不足 5mm 为阴性，5~9mm 为阳性(+)，10~19mm 为中度阳性(++)，≥20mm 为强阳性(+++)，局部除硬结外，还有水肿、破溃、淋巴管炎及双圈反应等为极强阳性(++++)。

若患儿结核变态反应强烈，如患疱疹性结膜炎、结节性红斑或一过性多发性结核过敏性关节炎等，宜用 1 个结核菌素单位的 PPD 试验，以防局部的过度反应及可能的病灶反应。

(2) 临床意义

1) 阳性反应见于：①接种卡介苗后；②年长儿无明显临床症状，仅呈一般阳性反应，表示曾感染过结核分枝杆菌；③婴幼儿，尤其是未接种卡介苗者，阳性反应多表示体内有新的结核病灶，年龄越小，活动性结核可能性越大；④强阳性反应者，表示体内有活动性结核病；⑤由阴性反应转为阳性反应，或反应强度由原来小于 10mm 增至大于 10mm，且增幅超过 6mm 时，表示新近有感染。

接种卡介苗后与自然感染阳性反应的主要区别见表 10-4。此外，非结核分枝杆菌感染也可致 PPD 皮试阳性。

表 10-4　接种卡介苗与自然感染阳性反应的主要区别

	接种卡介苗后	自然感染
硬结直径	多为 5~9mm	多为 10~15mm
硬结颜色	浅红	深红
硬结质地	较软、边缘不整	较硬、边缘清楚
阳性反应持续时间	较短，2~3 天即消失	较长，可达 7~10 天以上
阳性反应的变化	有较明显的逐年减弱的倾向，一般于 3~5 年内逐渐消失	短时间内反应无减弱倾向，可持续若干年，甚至终身

笔记

2）阴性反应见于：①未感染过结核分枝杆菌。②结核迟发型变态反应前期（初次感染后4~8周内）。③假阴性反应，由于机体免疫功能低下或受抑制所致，如部分危重结核病；急性传染病，如麻疹、水痘、风疹、百日咳等；体质极度衰弱，如重度营养不良、重度脱水、重度水肿等，应用糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗时；原发或继发免疫缺陷病。④技术误差或结核菌素失效。

3. 实验室检查

（1）结核分枝杆菌检查：从痰液、胃液（婴幼儿可抽取空腹胃液）、脑脊液、浆膜腔液中找到结核分枝杆菌是重要的确诊手段。

（2）免疫学诊断及分子生物学诊断

1）酶联免疫吸附试验（ELISA）：用于检测结核病患者的血清、浆膜腔液、脑脊液等的抗结核分枝杆菌抗体。

2）分子生物学方法：如核酸杂交、聚合酶链反应（PCR）能快速检测标本中结核分枝杆菌核酸物质。

（3）血沉：多增快，反映结核病的活动性。

4. 结核病的影像学诊断

（1）X线：除正前后位胸片外，同时应摄侧位片。可检出结核病的病灶范围、性质、类型、活动或进展情况。重复检查有助于结核与非结核疾患的鉴别，亦可观察治疗效果。

（2）CT：胸部CT对肺结核的诊断及鉴别诊断很有意义，有利于发现隐蔽区病灶。特别是高分辨薄切CT，可显示早期（2周内）粟粒性肺结核，≥4mm的肺门纵隔淋巴结。淋巴结的钙化显示率也高于X线。

5. 其他辅助检查

（1）纤维支气管镜检查：有助于支气管内膜结核及支气管淋巴结结核的诊断。

（2）周围淋巴结穿刺液涂片检查：可发现特异性结核改变，如结核结节或干酪样坏死，有助于结核病的诊断和鉴别诊断。

（3）肺穿刺活体组织检查或胸腔镜取肺活体组织检查：病理和病原学检查，对特殊疑难病例确诊有帮助。

【治疗】

1. 一般治疗 注意营养，选用富含蛋白质和维生素的食物。有明显结核中毒症状及高度衰弱者应卧床休息。居住环境应阳光充足，空气流通。避免传染麻疹、百日咳等疾病。一般原发型结核病可在门诊治疗，但要填报疫情，治疗过程中应定期复查随诊。

2. 抗结核药物 治疗目的是：①杀灭病灶中的结核分枝杆菌；②防止血行播散。治疗原则为：①早期治疗；②适宜剂量；③联合用药；④规律用药；⑤坚持全程；⑥分段治疗。

（1）目前常用的抗结核药物可分为两类：

1）杀菌药物：①全杀菌药：如异烟肼（isoniazid，INH）和利福平（rifampin，RFP）；②半杀菌药：如链霉素（streptomycin，SM）和吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA）。

2）抑菌药物：常用者有乙胺丁醇（ethambutol，ELB）及乙硫异烟胺（ethionamide，ETH）。

（2）针对耐药菌株的几种新型抗结核药物：

1）老药的复合剂型：如利福平和异烟肼合剂（rifamate）（内含RFP 300mg和INH 150mg）；利福平+吡嗪酰胺+异烟肼合剂（卫非特，rifater）（内含RFP、PZA、INH）等。

2）老药的衍生物：如利福喷丁。

3）新的化学制剂：如帕司烟肼（力排肺疾，Dipasic）。

（3）抗结核药的使用：见表10-5。

笔记

表 10-5 小儿抗结核药物

药物	剂量(kg/d)	给药途径	主要副作用
异烟肼(INH 或 H)	10mg(≤300mg/d)	口服(可肌内注射、静脉滴注)	肝毒性、末梢神经炎、过敏、皮疹和发热
利福平(RFP 或 R)	10mg(≤450mg/d)	口服	肝毒性、恶心、呕吐和流感样症状
链霉素(SM 或 S)	20~30mg(≤0.75g/d)	肌内注射	第Ⅷ对脑神经损害、肾毒性、过敏、皮疹和发热
吡嗪酰胺(PZA 或 Z)	20~30mg(≤0.75g/d)	口服	肝毒性、高尿酸血症、关节痛、过敏和发热
乙胺丁醇(EMB 或 E)	15~25mg	口服	皮疹、视神经炎
乙硫异烟胺(ETH)、丙硫异烟胺	10~15mg	口服	胃肠道反应、肝毒性、末梢神经炎、过敏、皮疹、发热
卡那霉素	15~20mg	口服	肌内注射肾毒性、第Ⅷ对脑神经损害
对氨柳酸	150~200mg		胃肠道反应、肝毒性、过敏、皮疹和发热

(4) 抗结核治疗方案

1) 标准疗法:一般用于无明显自觉症状的原发型肺结核。每日服用 INH、RFP 和(或)EMB,疗程 9~12 个月。

2) 两阶段疗法:用于活动性原发型肺结核、急性粟粒性结核病及结核性脑膜炎。①强化治疗阶段:联用 3~4 种杀菌药物。目的在于迅速杀灭敏感菌及生长繁殖活跃的细菌与代谢低下的细菌,防止或减少耐药菌株的产生,为化疗的关键阶段。在长程化疗时,此阶段一般需 3~4 个月;短程化疗时此阶段一般为 2 个月。②巩固治疗阶段:联用 2 种抗结核药物,目的在于杀灭持续存在的细菌以巩固疗效,防止复发。在长程化疗时,此阶段可长达 12~18 个月;短程化疗时,此阶段一般为 4 个月。

3) 短程疗法:为结核病现代疗法的重大进展,直接监督下服药与短程化疗是世界卫生组织(WHO)治愈结核病患者的重要策略。短程化疗的作用机制是快速杀灭机体内处于不同繁殖速度的细胞内、外的结核分枝杆菌,使痰菌早期转阴并持久阴性,且病变吸收消散快,远期复发少。可选用以下几种 6~9 个月短程化疗方案:①2HRZ/4HR(数字为月数,以下同);②2SHRZ/4HR;③2EHRZ/4HR。若无 PZA,则将疗程延长至 9 个月。

【预防】

1. 控制传染源 结核分枝杆菌涂片阳性患者是小儿结核病的主要传染源,早期发现及合理治疗结核分枝杆菌涂片阳性患者,是预防小儿结核病的根本措施。

2. 普及卡介苗接种 卡介苗接种是预防小儿结核病的有效措施。目前我国计划免疫要求在全国城乡普及新生儿卡介苗接种。

下列情况禁止接种卡介苗:①先天性胸腺发育不全症或严重联合免疫缺陷病患者;②急性传染病恢复期;③注射局部有湿疹或患全身性皮肤病;④结核菌素试验阳性。

3. 预防性抗结核治疗

(1) 目的:①预防儿童活动性肺结核;②预防肺外结核病发生;③预防青春期结核病复燃。

(2) 适应证:①密切接触家庭内开放性肺结核者;②3 岁以下婴幼儿未接种卡介苗而结核菌素试验阳性者;③结核菌素试验新近由阴性转为阳性者;④结核菌素试验阳性伴结核中毒症状者;⑤结核菌素试验阳性,新患麻疹或百日咳小儿;⑥结核菌素试验阳性小儿需较长期使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂者。

笔记

(3) 方法：INH 每日 10mg/kg(≤300mg/d)，疗程 6~9 个月；或 INH 每日 10mg/kg(≤300mg/d)联合 RFP 每日 10mg/kg(≤300mg/d)，疗程 3 个月。

二、原发型肺结核

原发型肺结核(primary pulmonary tuberculosis)是原发性结核病中最常见者，为结核分枝杆菌初次侵入肺部后发生的原发感染，是小儿肺结核的主要类型，占儿童各型肺结核总数的85.3%。原发型肺结核包括原发综合征(primary complex)和支气管淋巴结结核。前者由肺原发病灶、局部淋巴结病变和两者相连的淋巴管炎组成；后者以胸腔内肿大淋巴结为主。肺部原发病灶或因其范围较小，或被纵隔影掩盖，X 线片无法查出，或原发病灶已经吸收，仅遗留局部肿大的淋巴结，故在临床上诊断为支气管淋巴结结核。此两者并为一型，即原发型肺结核。

【病理】

肺部原发病灶多位于右侧，肺上叶底部和下叶的上部，近胸膜处。基本病变为渗出、增殖、坏死。渗出性病变以炎症细胞、单核细胞及纤维蛋白为主要成分；增殖性改变以结核结节及结核性肉芽肿为主；坏死的特征性改变为干酪样改变，常出现于渗出性病变中。结核性炎症的主要特征是上皮样细胞结节及朗格汉斯细胞。

典型的原发综合征呈"双极"病变，即一端为原发病灶，一端为肿大的肺门淋巴结、纵隔淋巴结。由于小儿机体处于高度过敏状态，使病灶周围炎症广泛，原发病灶范围扩大到一个肺段甚至一叶。小儿年龄越小，此种大片性病变越明显。引流淋巴结肿大多为单侧，但亦有对侧淋巴结受累者。

【临床表现】

症状轻重不一。轻者可无症状，一般起病缓慢，可有低热、食欲不振、疲乏、盗汗等结核中毒症状，多见于年龄较大儿童。婴幼儿及症状较重者可急性起病，高热可达到 39~40℃，但一般情况尚好，与发热不相称，持续 2~3 周后转为低热，并伴结核中毒症状，干咳和轻度呼吸困难是最常见的症状。婴儿可表现为体重不增或生长发育障碍。部分高度过敏状态小儿可出现眼疱疹性结膜炎、皮肤结节性红斑和(或)多发性一过性关节炎。当胸内淋巴结高度肿大时，可产生一系列压迫症状：压迫气管分叉处可出现类似百日咳样痉挛性咳嗽；压迫支气管使其部分阻塞时可引起喘鸣；压迫喉返神经可致声嘶；压迫静脉可致胸部一侧或双侧静脉怒张。

体格检查可见周围淋巴结不同程度肿大。肺部体征可不明显，与肺内病变不一致。胸片呈中到重度肺结核病变者，50% 以上可无体征。如原发病灶较大，叩诊呈浊音，听诊呼吸音减低或有少许干湿啰音。婴儿可伴肝肿大。

【诊断和鉴别诊断】

应结合病史、临床表现、实验室检查、结核菌素试验及肺部影像学进行综合分析。

1. 原发综合征 肺内原发灶大小不一。局部炎性淋巴结相对较大而肺部的初染灶相对较小是原发性肺结核的特征。婴幼儿病灶范围较广，可占据一肺段甚至一肺叶；年长儿病灶周围炎症较轻，阴影范围不大，多呈小圆形或小片状影。部分病例可见局部胸膜病变。小儿原发型肺结核在 X 线胸片上呈现典型哑铃状双极影者已少见。

2. 支气管淋巴结结核 是小儿原发型肺结核 X 线胸片最为常见者。分 3 种类型：①炎症型：呈现从肺门向外扩展的密度增高阴影，边缘模糊，此为肺门部肿大淋巴结阴影；②结节型：表现为肺门区域圆形或卵圆形致密阴影，边缘清楚，突向肺野；③微小型：其特点是肺纹理紊乱，肺门形态异常，肺门周围呈小结节状及小点片状模糊阴影。

3. CT 扫描 在显示小的原发灶、淋巴结肿大、胸膜改变和空洞方面优于 X 线检查。对疑诊原发综合征但胸部平片正常的病例有助于诊断。也可发现由于肿大淋巴结压迫或淋巴结 - 支气管瘘引起的气管或支气管狭窄、扭曲、肺不张。增强扫描后淋巴结周围有环形强化，中心因干

笔记

酪样坏死呈低密度。

4. 纤维支气管镜检查　结核病变蔓延至支气管内造成支气管结核，纤维支气管镜检查可见到以下病变：①肿大淋巴结压迫支气管致管腔狭窄，或与支气管壁粘连固定，以致活动受限；②黏膜充血、水肿、溃疡或肉芽肿；③在淋巴结穿孔前期，可见突入支气管腔的肿块；④淋巴结穿孔形成淋巴结-支气管瘘，穿孔口呈火山样突起，色泽红而有干酪样物质排出。

本病应与上呼吸道感染、支气管炎、百日咳、风湿热、伤寒、各种肺炎、支气管异物、支气管扩张、纵隔良恶性肿瘤相鉴别。

【治疗】

一般治疗及治疗原则见总论。抗结核药物的应用如下：

1. 无明显症状的原发型肺结核　选用标准疗法，每日服用INH、RFP和(或)EMB，疗程9~12个月。

2. 活动性原发型肺结核　宜采用直接督导下短程化疗(DOTS)。强化治疗阶段宜用3~4种杀菌药：INH、RFP、PZA或SM，2~3个月后以INH、RFP或EMB巩固维持治疗。常用方案为2HRZ/4HR。

三、急性粟粒性肺结核

急性粟粒性肺结核(acute miliary tuberculosis of the lungs)，或称急性血行播散性肺结核，是结核分枝杆菌经血行播散而引起的肺结核，常是原发综合征发展的后果，主要见于小儿时期，尤其是婴幼儿。据北京儿童医院1966年对235例急性粟粒性肺结核患儿分析，3岁以下占59.1%，而1岁以内者占30.6%。年龄幼小、患麻疹、百日咳或营养不良时，机体免疫力低下，特别是HIV感染，易诱发本病。婴幼儿和儿童常并发结核性脑膜炎。

【病理】

多在原发感染后3~6个月以内发生。由于婴幼儿免疫功能低下，机体处于高度敏感状态，感染结核分枝杆菌后，易形成结核分枝杆菌血症。当原发病灶或淋巴结干酪样坏死发生溃破时，则大量细菌由此侵入血液，引起急性全身粟粒性结核病，可累及肺、脑膜、脑、肝、脾、肾、心、肾上腺、肠、腹膜、肠系膜淋巴结等。播散到上述脏器中的结核分枝杆菌在间质组织中形成细小结节。在肺中的结核结节分布于上肺部多于下肺部，为灰白色半透明或淡黄色不透明的结节，如针尖或粟粒一般，约1~2mm大小。显微镜检查示结核结节由类上皮细胞、淋巴细胞和朗格汉斯细胞加上中心干酪坏死性病灶组成。

【临床表现】

起病多急骤，婴幼儿多突然高热(39~40℃)，呈稽留热或弛张热，部分病例体温可不太高，呈规则或不规则发热，常持续数周或数月，多伴有寒战、盗汗、食欲不振、咳嗽、面色苍白、气促和发绀等。肺部可闻及细湿啰音而被误诊为肺炎。约50%以上的患儿在起病时就出现脑膜炎征象，部分患儿伴有肝脾以及浅表淋巴结肿大等。

6个月以下婴儿粟粒性结核的特点为发病急、症状重而不典型，累及器官多，特别是伴发结核性脑膜炎者居多，病程进展快，病死率高。

全身性粟粒性结核患者的眼底检查可发现脉络膜结核结节，后者分布于视网膜中心动脉分支周围。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据结核接触史、临床表现、肝脾肿大及结核菌素试验阳性，可疑者应进行细菌学检查、血清抗结核分枝杆菌抗体检测与胸部线摄片。胸部X线摄片常对诊断起决定性作用，早期因粟粒阴影细小而不易查出。至少在起病2~3周后胸部摄片方可发现大小一致、分布均匀的粟粒状阴影，密布于两侧肺野。肺部CT扫描可见肺影显示大小、密度、分布一致的粟粒影，部分

笔记

病灶有融合。

临床上应与肺炎、伤寒、败血症、朗格汉斯组织细胞增生症、肺含铁血黄素沉着症及特发性肺间质疾病等相鉴别。

【治疗】

一般支持疗法见原发型肺结核。早期抗结核治疗甚为重要。

1. 抗结核药物 目前主张将抗结核治疗的全疗程分为两个阶段进行，即强化抗结核治疗阶段及维持治疗阶段，此方案可提高疗效。前者于治疗开始时即给予强有力的四联杀菌药物，如INH、RFP、PZA及SM。开始治疗越早，杀灭细菌的效果越好，以后产生耐药菌的机会越小，此法对原发耐药病例亦有效。

2. 糖皮质激素 有严重中毒症状及呼吸困难者，在应用足量抗结核药物的同时，可用泼尼松1~2mg/(kg·d)，疗程1~2个月。

【预后】

病情多急重，但若能早期诊断和彻底治疗仍可治愈。如延误诊断和治疗，则可导致死亡。

四、结核性脑膜炎

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis)，是小儿结核病中最严重的类型。常在结核原发感染后1年以内发生，尤其在初染结核3~6个月最易发生。多见于3岁以内婴幼儿，约占60%。自普及卡介苗接种和有效抗结核药物应用以来，本病的发病率较过去明显降低，预后有很大改进，但若诊断不及时和治疗不当，病死率及后遗症的发生率仍较高，故早期诊断和合理治疗是改善本病预后的关键。

【发病机制】

结核性脑膜炎常为全身性粟粒性结核病的一部分，通过血行播散而来。婴幼儿中枢神经系统发育不成熟、血脑屏障功能不完善、免疫功能低下与本病的发生密切相关。结核性脑膜炎亦可由脑实质或脑膜的结核病灶溃破，结核分枝杆菌进入蛛网膜下腔及脑脊液中所致。偶见脊椎、颅骨或中耳与乳突的结核灶直接蔓延侵犯脑膜。

【病理】

1. 脑膜病变 软脑膜弥漫充血、水肿、炎症渗出，并形成许多结核结节。蛛网膜下腔大量炎症渗出物积聚，因重力关系、脑底池腔大、脑底血管神经周围的毛细血管吸附作用等，使炎症渗出物易在脑底诸池聚集。渗出物中可见上皮样细胞、朗格汉斯细胞及干酪样坏死。

2. 脑神经损害 浆液纤维蛋白渗出物波及脑神经鞘，包围挤压脑神经引起脑神经损害，常见面神经、舌下神经、动眼神经、展神经障碍的临床症状。

3. 脑部血管病变 在早期主要为急性动脉炎，病程较长者，增生性结核病变较明显，可见栓塞性动脉内膜炎，严重者可引起脑组织梗死、缺血、软化而致偏瘫。

4. 脑实质病变 炎症可蔓延至脑实质，或脑实质原已有结核病变，可致结核性脑膜脑炎。少数病例脑实质内有结核瘤。

5. 脑积水及室管膜炎 室管膜及脉络丛受累，出现脑室管膜炎。如室管膜或脉络丛结核病变使一侧或双侧室间孔粘连狭窄，可出现一侧或双侧脑室扩张。脑底部渗出物机化、粘连、堵塞，使脑脊液循环受阻，可导致脑积水。

6. 脊髓病变 有时炎症蔓延至脊膜、脊髓及脊神经根，脊膜肿胀、充血、水肿和粘连，蛛网膜下腔完全闭塞。

【临床表现】

典型结核性脑膜炎起病多较缓慢。根据临床表现，病程大致可分为3期。

1. 早期(前驱期) 约1~2周，主要症状为小儿性格改变，如少言、懒动、易倦、烦躁、易怒等。

笔记

可有发热、食欲不振、盗汗、消瘦、呕吐、便秘(婴儿可为腹泻)等。年长儿可自诉头痛,多轻微或非持续性;婴儿则表现为蹙眉皱额,或凝视、嗜睡,或发育迟滞等。

2. 中期(脑膜刺激期)　约1~2周,因颅内压增高致剧烈头痛、喷射性呕吐、嗜睡或烦躁不安、惊厥等。出现明显脑膜刺激征。幼婴则表现为前囟膨隆、颅缝裂开。此期可出现脑神经障碍,最常见者为面神经瘫痪,其次为动眼神经和展神经瘫痪。部分患儿出现脑炎症状及体征,如定向、运动和(或)语言障碍。眼底检查可见视乳头水肿、视神经炎或脉络膜粟粒状结核结节。

3. 晚期(昏迷期)　约1~3周,以上症状逐渐加重,由意识朦胧,半昏迷继而昏迷。阵挛性或强直性惊厥频繁发作。患儿极度消瘦,呈舟状腹。常出现水、电解质代谢紊乱。最终因颅内压急剧增高导致脑疝,致使呼吸及心血管运动中枢麻痹而死亡。

不典型结核性脑膜炎的表现为:①婴幼儿起病急,进展较快,有时仅以惊厥为主诉;②早期出现脑实质损害者,可表现为舞蹈症或精神障碍;③早期出现脑血管损害者,可表现为肢体瘫痪;④合并脑结核瘤者可似颅内肿瘤表现;⑤当颅外结核病变极端严重时,可将脑膜炎表现掩盖而不易识别;⑥在抗结核治疗过程中发生脑膜炎时,常表现为顿挫型。

【诊断】

早期诊断主要依靠详细的病史询问、周密的临床观察及对本病高度的警惕性,综合资料全面分析,最可靠的诊断依据是脑脊液中查见结核分枝杆菌。

1. 病史　①结核接触史:大多数结核性脑膜炎患儿有结核接触史,特别是与家庭内开放性肺结核患者接触史,对小婴儿的诊断尤有意义;②卡介苗接种史:绝大多数患儿未接种过卡介苗;③既往结核病史:尤其是1年内发现结核病又未经治疗者,对诊断颇有帮助;④近期急性传染病史:如麻疹、百日咳等常为结核病恶化的诱因。

2. 临床表现　凡有上述病史的患儿出现性格改变、头痛、不明原因的呕吐、嗜睡或烦躁不安相交替及顽固性便秘时,即应考虑本病的可能。眼底检查发现有脉络膜粟粒结节对诊断有帮助。

3. 脑脊液检查　对本病的诊断极为重要。

常规检查:脑脊液压力增高,外观无色透明或呈毛玻璃样,蛛网膜下腔阻塞时,可呈黄色,静置12~24小时后,脑脊液中可有蜘蛛网状薄膜形成,取之涂片进行抗酸染色,结核分枝杆菌检出率较高。白细胞数多为$(50\sim500)\times10^6/L$,分类以淋巴细胞为主,但急性进展期,脑膜新病灶或结核瘤破溃时,白细胞数可$>1000\times10^6/L$,其中1/3的病例分类以中性粒细胞为主。糖和氯化物均降低为结核性脑膜炎的典型改变。蛋白量增高,一般多为1.0~3.0g/L,椎管阻塞时可高达40~50g/L。脑脊液改变不典型者需重复检查,动态观察变化。脑脊液(5~10ml)沉淀物涂片抗酸染色镜检阳性率可达30%。

4. 其他检查

(1) 结核分枝杆菌抗原检测:以ELISA法检测脑脊液结核分枝杆菌抗原,是敏感、快速诊断结核性脑膜炎的辅助方法。

(2) 抗结核抗体测定:以ELISA法检测结核性脑膜炎患儿脑脊液PPD-IgM抗体和PPD-IgG抗体,其水平常高于血清中的水平。PPD-IgM抗体于病后2~4天开始出现,2周达高峰,至8周时基本降至正常,为早期诊断依据之一;而PPD-IgG抗体于病后2周起逐渐上升,至6周达高峰,约在12周时降至正常。

(3) 腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)活性测定:ADA主要存在于T细胞中,有63%~100%的结核性脑膜炎患者脑脊液ADA增高(>9U/L),ADA在结核性脑膜炎发病1个月内明显增高,治疗3个月后明显降低,为一简单、可靠的早期诊断方法。

(4) 结核菌素试验:阳性对诊断有帮助,但高达50%的患儿可呈阴性反应。

(5) 脑脊液结核分枝杆菌培养:是诊断结核性脑膜炎可靠的依据。

(6) 聚合酶链反应(PCR):应用PCR技术在结核性脑膜炎患儿脑脊液中扩增出结核分枝杆

笔记

菌所特有的 DNA 片段，能使脑脊液中极微量的结核分枝杆菌菌体 DNA 被准确地检测。

5. X 线、CT 或磁共振(MRI) 约 85% 的结核性脑膜炎患儿的胸片有结核病改变，其中 90% 为活动性病变，呈粟粒性肺结核者占 48%。胸片证明有血行播散性结核病对确诊结核性脑膜炎很有意义。脑 CT 在疾病早期可正常，随着病情进展，可出现基底核阴影增强、脑池密度增高、模糊、钙化，脑室扩大、脑水肿或早期局灶性梗死症。

【鉴别诊断】

应与化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎、脑肿瘤进行鉴别。

【并发症及后遗症】

最常见的并发症为脑积水、脑实质损害、脑出血及脑神经障碍。其中前 3 者是导致结核性脑膜炎死亡的常见原因。严重后遗症为脑积水、肢体瘫痪、智能低下、失明、失语、癫痫及尿崩症等。晚期结核性脑膜炎发生后遗症者约占 2/3，而早期结核性脑膜炎后遗症甚少。

【治疗】

应抓住抗结核治疗和降低颅高压两个重点环节。

1. 一般疗法 应卧床休息，细心护理，对昏迷患者可予鼻饲或胃肠外营养，以保证足够热量。应经常变换体位，以防止压疮和坠积性肺炎。做好眼睛、口腔、皮肤的清洁护理。

2. 抗结核治疗 联合应用易透过血脑屏障的抗结核杀菌药物，分阶段治疗。

(1) 强化治疗阶段：联合使用 INH、RFP、PZA 及 SM。疗程 3~4 个月，其中 INH 每日 15~25mg/kg，RFP 每日 10~15mg/kg(<450mg/d)，PZA 每日 20~30mg/kg(<750mg/d)，SM 每日 15~20mg/kg(<750mg/d)。开始治疗的 1~2 周，将 INH 全日量的一半加入 10% 葡萄糖中静脉滴注，余量口服，待病情好转后改为全日量口服。

(2) 巩固治疗阶段：继续应用 INH、RFP 或 EMB。RFP 或 EMB 9~12 个月。抗结核药物总疗程不少于 12 个月，或待脑脊液恢复正常后继续治疗 6 个月。早期患者采用 9 个月短程治疗方案(3HRZS/6HR)有效。

3. 降低颅高压 最早于 10 天即可出现，故应及时控制颅内压，措施如下：

(1) 脱水剂：常用 20% 甘露醇，一般剂量为每次 0.5~1.0g/kg，于 30 分钟内快速静脉注入，4~6 小时 1 次，脑疝时可加大剂量至每次 2g/kg。2~3 日后逐渐减量，7~10 日后停用。

(2) 利尿剂：乙酰唑胺(diamox)一般于停用甘露醇前 1~2 天加用该药，每日 20~40mg/kg(<0.75g/d)口服，根据颅内压情况，可服用 1~3 个月或更长时间，每日服或间歇服(服 4 日，停 3 日)。

(3) 侧脑室穿刺引流：适用于急性脑积水而其他降颅压措施无效或疑有脑疝形成时。引流量根据脑积水严重程度而定，一般每日 50~200ml，持续引流时间为 1~3 周。有室管膜炎时可予侧脑室内注药。特别注意防止继发感染。

(4) 腰椎穿刺减压及鞘内注药：适应证为：①颅内压较高，应用肾上腺皮质激素及甘露醇效果不明显，但不急需做侧脑室引流或没有做侧脑室引流的条件者；②脑膜炎症控制不好以致颅内压难于控制者；③脑脊液蛋白量 >3.0g/L。方法为：根据颅内压情况，适当放出一定量脑脊液以减轻颅内压；3 岁以上每次注入 INH 20~50mg 及地塞米松 2mg，3 岁以下剂量减半，开始为每日 1 次，1 周后酌情改为隔日 1 次、1 周 2 次及 1 周 1 次。2~4 周为 1 疗程。

(5) 分流手术：若由于脑底脑膜粘连发生梗阻性脑积水时，经侧脑室引流等难以奏效，而脑脊液检查已恢复正常，为彻底解决颅高压问题，可考虑做侧脑室小脑延髓池分流术。

4. 糖皮质激素 能抑制炎症渗出，从而降低颅内压，可减轻中毒症状及脑膜刺激症状，有利于脑脊液循环，并可减少粘连，从而减轻或防止脑积水的发生，是抗结核药物有效的辅助疗法，早期使用效果好。一般使用泼尼松，每日 1~2mg/kg(<45mg/d)，1 个月后逐渐减量，疗程 8~12 周。

笔记

5. 对症治疗

(1) 惊厥的处理：见第十六章。

(2) 水、电解质紊乱的处理：①稀释性低钠血症：由于下丘脑视上核和室旁核受结核炎症渗出物的刺激，使垂体分泌抗利尿激素增多，导致远端肾小管重吸收水增加，造成稀释性低钠血症。如水潴留过多，可致水中毒，出现尿少、头痛、频繁呕吐、反复惊厥甚至昏迷。治疗宜用3%氯化钠液静脉滴注，每次6~12ml/kg，可提高血钠5~10mmol/L，同时控制入水量。②脑性失盐综合征：结核性脑膜炎患儿可因间脑或中脑发生损害，调节醛固酮的中枢失灵，使醛固酮分泌减少；或因促尿钠排泄激素过多，大量Na^+由肾排出，同时带出大量水分，造成脑性失盐综合征。应检测血钠、尿钠，以便及时发现，可用2∶1等张含钠液补充部分失去的体液后酌情补以3%氯化钠液以提高血钠浓度。③低钾血症：宜用含0.2%氯化钾的等张溶液静脉滴注，或口服补钾。

6. 随访观察　复发病例全部发生在停药后4年内，绝大多数在2~3年内。停药后随访观察至少3~5年，凡临床症状消失，脑脊液正常，疗程结束后2年无复发者，方可认为治愈。

【预后】

与下列因素有关：①治疗早晚：治疗越晚，病死率越高，早期病例无死亡，中期病死率为3.3%，晚期病死率高达24.9%；②年龄：年龄越小，脑膜炎症发展越快，越严重，病死率越高；③病期和病型：早期、浆液型预后好，晚期、脑膜脑炎型预后差；④结核分枝杆菌耐药性：原发耐药菌株已成为影响结核性脑膜炎预后的重要因素；⑤治疗方法：剂量不足或方法不当时可使病程迁延，易出现并发症。

五、潜伏结核感染

由结核分枝杆菌感染引起的结核菌素试验阳性，除外卡介苗接种后反应，X线胸片或临床无活动性结核病证据者，称潜伏结核感染(latent tuberculosis infection)。

【诊断要点】

1. 病史　多有结核病接触史。
2. 临床表现　有或无结核中毒症状，体格检查可无阳性发现。
3. 胸部X线检查　正常。
4. 结核菌素试验　阳性。
5. 应注意与慢性扁桃体炎、反复上呼吸道感染、泌尿道感染及风湿热相鉴别。

【治疗】

下列情况按预防性抗结核感染治疗：①接种过卡介苗，但结核菌素试验最近2年内硬结直径增大≥10mm者可认定为自然感染；②结核菌素试验反应新近由阴性转为阳性的自然感染者；③结核菌素试验呈强阳性反应的婴幼儿和少年；④结核菌素试验阳性并有早期结核中毒症状者；⑤结核菌素试验阳性而同时因其他疾病需用糖皮质激素或其他免疫抑制剂者；⑥结核菌素试验阳性，新患麻疹或百日咳的小儿；⑦结核菌素试验阳性的人类免疫缺陷病毒感染者及艾滋病患儿。

第四节　深部真菌病

深部真菌病(deep mycosis)是指致病真菌不仅侵犯皮肤、黏膜而且侵犯深部组织和内脏所致的疾病。真菌广泛分布于自然界，某些真菌可以感染人体而致病。致病真菌分为两大类：①原发病原菌：如组织胞浆菌、球孢子菌、新型隐球菌、芽生菌等；②条件致病菌：如念珠菌、曲霉、毛霉等。深部真菌病常为继发感染，多在糖尿病、血液病、恶性肿瘤、大面积烧伤、严重营养不良或其他慢性消耗性疾病的基础上发病；或长期应用抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂，使机体内菌

笔记

群失调或抑制了机体的免疫反应而诱发。深部真菌感染临床表现复杂，严重者可致死亡。深部真菌病的临床诊断通常依病原体和感染部位而定。

一、概　　述

【病因和发病机制】

真菌从生长形态上主要可分为酵母菌和丝状真菌。酵母菌中与人类疾病相关的常见致病菌有念珠菌属和隐球菌，丝状真菌中主要有曲霉菌、根霉属及皮肤真菌。但也有部分真菌在组织内和在培养基内分别呈现一种以上形态，则称为双相真菌；由这类真菌引起的疾病主要有组织胞浆菌病、芽生菌病、孢子丝菌病、球孢子菌病、类球孢子菌病等。

真菌一般不产生毒素，其致病作用主要与真菌在人体内感染部位繁殖所引起的理化损伤及所产生的酶类、酸性代谢产物有关；一些真菌还可引起轻重不一的变态反应。真菌病常见的病理变化有：①轻度非特异性炎症；②化脓性炎症，由大量中性粒细胞浸润所形成的小脓肿，如念珠菌病、曲霉病、毛霉病等；③坏死性炎症，可出现大小不等的坏死灶，常伴有明显的出血，而炎症细胞相对较少，可见于毛霉病、曲霉病等；④结核样肉芽肿形成；⑤真菌败血症，即真菌入血，引起全身播散性感染，累及多脏器。

【治疗原则】

1. 一般治疗

(1) 积极治疗原发病，去除病因。

(2) 严格掌握抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂的用药指征，尽可能少用或不用这些药物。

(3) 加强护理和支持疗法，补充维生素和微量元素。

(4) 对于皮肤和口腔黏膜感染，大多选用制霉菌素，形成局限性病灶的可辅以手术治疗，以过敏症状为主要临床表现者可同时对症使用抗组胺药物，隐球菌性脑膜炎除抗真菌治疗外，须采用降颅内压的措施，包括必要时行侧脑室引流术。

2. 抗真菌治疗　针对病原菌选择抗真菌药物，如两性霉素 B、5- 氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑及制霉菌素等。

二、念 珠 菌 病

念珠菌病(candidiasis)是由念珠菌属引起的皮肤、黏膜、脏器的急性、亚急性或慢性炎症，少数可引发败血症。大多数为机会性感染，本病多见于儿童，有的自婴儿发病后长期潜伏至成人时再发病。引起人类感染的主要菌种有白念珠菌(candida albicans)、热带念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌等，最常引起人类疾病的念珠菌是白念珠菌。白念珠菌是一种假丝酵母菌，菌体呈圆形或椭圆形，主要以出芽方式繁殖，产生芽生孢子和假菌丝，革兰染色阳性。白念珠菌属于条件致病菌，通常存在于正常人皮肤、口腔、上呼吸道、肠道及阴道等处，健康小儿带菌率达5%~30%。当患者存在长期大量使用广谱抗生素、肾上腺皮质激素和(或)免疫抑制剂，放疗、化疗、导管插入以及中性粒细胞减少等易患因素时，可出现念珠菌病。念珠菌病按照临床表现可分为黏膜念珠菌病、皮肤念珠菌病、念珠菌变态反应和系统性念珠菌病等。也可划分为皮肤黏膜型和内脏型两大类。可呈急性、亚急性或慢性。内脏型临床表现多种多样。

【临床表现】

1. 皮肤黏膜型　好发于新生儿和小婴儿，尤其是肥胖多汗者。在新生儿期肛周、臀部、外阴及腹股沟等尿布包裹区最易受损，其次为腋窝、颈前及下颌。以擦伤最常见，皮肤皱褶处可见皮肤潮红、糜烂，边界清楚，上有灰白色脱屑，周围见散在的红色丘疹、小水疱或脓疱。如患者有免疫缺陷，皮肤可呈肉芽肿改变。播散型可见全身性粟粒疹。黏膜受损以鹅口疮(thrush)最多见，在颊、齿龈、上下腭黏膜表面出现白色乳凝块样物，不易擦去，强行剥削后可见鲜红色糜烂面，可

笔记

有溢血。免疫功能低下时，黏膜病变由舌、颊黏膜蔓延至咽喉、气管和食管。

2. 内脏型

(1) 消化道念珠菌病（gastrointestinal candidiasis）：最常见为念珠菌肠炎（candida enteritis），常伴低热，发生在腹泻基础上，大便为稀便、水样便或豆腐渣样便，多泡沫，有发酵气味，每日 3 次至十余次不等。严重者形成肠黏膜溃疡而出现便血。

念珠菌食管炎的主要症状为恶心、呕吐、拒食、吞咽困难、流涎。年长儿诉胸骨下疼痛、烧灼感和吞咽痛。X 线检查见食管狭窄，蠕动改变。食管镜检可见白色厚膜。

(2) 呼吸道念珠菌病（respiratory candidiasis）：以念珠菌性肺炎（candida pneumonia）多见，由于呼吸道柱状上皮细胞具有对真菌侵袭的自然抵抗力，原发念珠菌性肺炎罕见，大多继发于婴幼儿细菌性肺炎、肺结核及血液病，亦可从口腔直接蔓延或经血行播散。起病缓慢，临床表现为支气管肺炎的症状体征，常咳出无色胶冻样痰，有时带血丝，可闻及中小湿啰音，当病灶融合时可出现相应肺实变体征。X 线表现与支气管肺炎相似。抗生素治疗无效，病程迁延。

(3) 泌尿道念珠菌病（urinary tract candidiasis）：全身性念珠菌病患者常见肾内病灶，多为白念珠菌经血行播散所致，肾皮质和髓质均可见小脓肿。轻者临床症状不明显，重者出现尿频、尿急、尿痛及肾功能改变。

(4) 播散性念珠菌病综合征和念珠菌菌血症（syndrome of disseminated candidiasis and candidemia）：主要表现为长期发热，在原发病（白血病、恶性肿瘤等）的基础上体温增高，症状加重，全身状况恶化。念珠菌播散时往往侵犯多个器官，常见心肌炎、心内膜炎、心包炎、肾小脓肿、脑膜炎、骨髓炎、眼炎和肺炎等。念珠菌心内膜炎的赘生物较大且易发生栓塞；亦可经血行播散引起脑膜炎、脑脓肿，病死率高。

【诊断】

1. 真菌检查　因念珠菌是常驻菌，从皮肤、黏膜、痰、粪等标本中查到孢子不能肯定其为致病菌，必须在显微镜下见到出芽的酵母菌与假菌丝，结合临床表现才能确定念珠菌病的诊断。①病灶组织或假膜、渗液等标本显微镜检查，可见厚膜孢子及假菌丝，多次显微镜检查阳性有诊断意义；②标本真菌培养 1 周内出现乳白色光滑菌落，菌落数大于 50%，有诊断意义。

2. 病理诊断　病理组织中发现真菌和相应病理改变即可确诊。

3. 眼底检查　念珠菌菌血症患者视网膜和脉络膜上可见白色云雾状或棉球样病灶。

三、隐球菌病

隐球菌病（cryptococcosis）是一种侵袭性真菌疾病，是由隐球菌属中某些种或变种引起的深部真菌感染。致病菌主要是新型隐球菌（cryptococcus neoformans），新型隐球菌有 3 个变种，即新型隐球菌新型变种、格特变种和上海变种。按照血清型分类可分为 A、B、C、D 及 AD 型 5 型，此外尚有少量不确定型。

新型隐球菌广泛分布于自然界，存在于土壤、干鸽粪、水果、蔬菜、正常人皮肤和粪便中。在干燥鸽粪中可以生存达数年之久，是人的主要传染源。一般认为该菌可经呼吸道或皮肤黏膜破损处侵入人体，血行播散至脑、骨骼和皮肤。有 80% 的病例中枢神经系统受损，可能为隐球菌从鼻腔沿嗅神经及淋巴管传至脑膜所致。正常人血清中存在可溶性抗隐球菌因子，而脑脊液中缺乏，故有利于隐球菌生长繁殖。新型隐球菌属酵母菌，在脑脊液、痰液或病灶组织中呈圆形或半圆形，直径约 5~20μm，四周包围肥厚的胶质样夹膜。该菌以芽生方式繁殖，不生成假菌丝，芽生孢子成熟后脱落成独立个体。新型隐球菌除主要侵袭中枢神经系统外，亦可播散至肺部、皮肤、黏膜、骨骼、关节和其他内脏，呈急性或慢性病程，各年龄均可发病。

【临床表现】

1. 隐球菌性脑膜炎（cryptococcal meningitis）　是真菌性脑膜炎中最常见的类型。起病缓慢，

笔记

不同程度发热、阵发性头痛并逐渐加重、恶心、呕吐、眩晕。数周或数月后可出现颅内压增高的症状及脑神经受累的表现，常伴有眼底渗出和视网膜渗出性改变。有时出现精神症状，如抑郁、淡漠、易激动。晚期可出现偏瘫、共济失调、抽搐、昏迷等。临床表现颇似结核性脑膜炎，但有间歇性自然缓解。如隐球菌肉芽肿局限于脑某一部位，临床表现与脑脓肿或脑肿瘤相似。

2. 肺隐球菌病（pulmonary cryptococcosis） 常与中枢神经系统感染并存，亦可单独发生。起病缓慢，常无明显症状而被忽略。如出现症状，则与肺结核不易区分，如低热、乏力、轻咳、盗汗、体重减轻等，多趋自愈。少数患儿呈急性肺炎的表现，如病灶延及胸膜，可有胸痛和胸膜渗出。X 线片可显示单侧或双侧块状病变，亦可为广泛性浸润、支气管周围浸润或粟粒状病变，但不侵犯肺门或纵隔淋巴结。肺部感染一般预后良好。

3. 皮肤黏膜隐球菌病（mucocutaneous cryptococcosis） 皮肤黏膜隐球菌病很少单独发生，若为全身性隐球菌病的局部表现，可能由脑膜、肺部或其他病灶播散所致。皮肤隐球菌病主要表现为痤疮样皮疹、丘疹、硬结、肉芽肿等，中央可见坏死，形成溃疡、瘘管等。黏膜损害见于口腔、鼻咽部，表现为结节、溃疡和肉芽肿样，表面覆盖黏性渗出性薄膜。

【诊断】

1. 病原体检查 ①墨汁染色法：是迅速、简便、可靠的方法，根据受损部位不同，取所需检查的新鲜标本，如脑脊液、痰液、病灶组织或渗液等，置于玻片上，加墨汁 1 滴，覆以盖玻片，在显微镜暗视野下找隐球菌，可见圆形菌体，外周有一圈透明的肥厚荚膜，内有反光孢子，但无菌丝。反复多次查找阳性率高。脑脊液应离心后取沉淀涂片。②真菌培养：取标本少许置于沙氏培养基中，在室温或 37℃培养 3~4 天可见菌落长出。

2. 血清学检查 由于患者血清中可测到的抗体不多，因此检测抗体阳性率不高，特异性不强，仅作为辅助诊断。通常检测新型隐球菌抗原，以乳胶凝集试验（latex agglutination test）灵敏而特异，且有估计预后和疗效的作用。

四、曲 霉 病

曲霉病（aspergillosis）是由致病曲霉（aspergillus）所致的疾病。

【病因和发病机制】

曲霉属丝状真菌，是一种常见的条件致病性真菌。曲霉广布自然界，存在于土壤、空气、植物、野生动物或家禽及飞鸟的皮毛中，也常见于农田、马棚、牛栏、谷仓等处。可寄生于正常人的皮肤和上呼吸道，为条件致病菌。过敏体质者吸入曲霉孢子可触发 IgE 介导的变态反应而引起支气管痉挛。引起人类疾病常见的有烟曲霉（aspergillus fumigatus）和黄曲霉（aspergillus flavus）。致病菌主要经呼吸道吸入侵犯肺部，也可侵犯皮肤、黏膜。严重者可发生败血症，使其他组织和系统受累。近年来证明一些曲霉可致癌。

【临床表现】

1. 肺曲霉病（pulmonary aspergillosis） 最常见，多发生在慢性肺部疾病基础上。临床表现分两型：①曲霉性支气管 - 肺炎（aspergillus bronchopneumonia）：大量曲霉孢子被吸入后引起急性支气管炎，若菌丝侵袭肺组织，则引起广泛的浸润性肺炎或局限性肉芽肿，也可引起坏死、化脓，形成多发性小脓肿。急性起病者高热或不规则发热、咳嗽、气促、咳绿色脓痰；慢性者见反复咳嗽、咯血等类似肺结核症状。肺部体征不明显或闻及粗湿啰音。X 线检查见肺纹理增多，肺部可见弥漫性斑片状模糊阴影。②球型肺曲霉病（aspergilloma，fumgusball）：常在支气管扩张、肺结核等慢性肺疾患基础上发生，菌丝体在肺内空腔中繁殖、聚集并与纤维蛋白和黏膜细胞形成球形肿物，不侵犯其他肺组织。多数患者无症状或表现原发病症状，或出现发热、咳嗽、气急、咳黏液脓痰，其中含绿色颗粒。由于菌球周围有丰富的血管网，可反复咯血。肺部 X 线检查可见圆形曲霉球悬在空洞内，形成一个新月体透亮区，有重要的诊断价值。

笔记

2. 变态反应性曲霉病（allergic aspergillosis）　过敏体质者吸入大量含有曲霉孢子的尘埃，引起过敏性鼻炎、支气管哮喘、支气管炎或变应性肺曲霉病。吸入后数小时出现喘息、咳嗽和咳痰，可伴发热。大多数患者 3~4 天缓解，如再吸入又复发上述症状。痰中可检出大量嗜酸性粒细胞和菌丝，培养见烟熏色曲霉生长。血嗜酸性粒细胞增多（$>1.0\times10^9$/L），血清 IgE>1000ng/ml。

3. 全身性曲霉病（disseminated aspergillosis）　多见于原发性或继发性免疫缺陷者。曲霉多由肺部病灶进入血液循环，播散至全身多个脏器。白血病、恶性淋巴瘤、肿瘤、慢性肺部疾患、长期使用抗生素和皮质激素等是发生本病的诱因。其临床表现随所侵犯的脏器而异，临床上以发热、全身中毒症状和栓塞最常见。累及心内膜、心肌或心包，引起化脓、坏死和肉芽肿。中枢神经系统受累引起脑膜炎和脑脓肿。消化系统以肝受累多见。

【诊断】

1. 病原体检查　取自患处的标本进行直接涂片或培养，涂片可见菌丝或曲霉孢子，培养见曲霉生长。曲霉是实验室常见的污染菌，必须反复涂片或培养，多次阳性且为同一菌种才有诊断价值。

2. 病理组织检查　取受损组织或淋巴结活体组织检查，可根据真菌形态确诊。尤其对播散性曲霉病，可及时作出诊断。

五、组织胞浆菌病

组织胞浆菌病（histoplasmosis）是由荚膜组织胞浆菌（histoplasma capsulatum）引起的一种传染性很强的真菌病，荚膜组织胞浆菌是一种双相真菌，在自然界中以菌丝形态存在，在人体组织中则以酵母菌形态出现，以出芽方式繁殖。本菌存在于被蝙蝠、鸡粪等污染的土壤中，在污染严重的地区可见组织胞浆菌病的区域性暴发和流行。人类感染的主要途径是经呼吸道吸入小分生孢子，分生孢子芽增殖成酵母菌，引起肺部感染，经血源播散到单核 - 巨噬细胞系统，可累及全身各脏器。细胞介导的免疫能使病变局限，形成肉芽肿，不治自愈，临床上无症状。免疫功能低下者荚膜组织胞浆菌可自肺部病灶经淋巴和血液播散到全身各脏器，引起广泛病变。目前认为，Ⅱ型和Ⅳ型变态反应参与了肺组织胞浆菌病的发病。组织胞浆菌病以侵犯单核 - 吞噬细胞系统或肺部为主，可累及全身各脏器。本病半数患者为儿童，以 6 个月至 2 岁发病率最高，且多为播散型。

【临床表现】

一般分为 3 型：

1. 急性肺组织胞浆菌病（acute pulmonary histoplasmosis）　起病急，发热、寒战、咳嗽、胸痛、呼吸困难，肺部可闻及湿啰音，肝脾肿大，胸部 X 线检查可见弥漫性与多个浸润区，愈后再检查可见多个大小分布一致的钙化点，为本病特征。

2. 慢性肺组织胞浆菌病（chronic pulmonary histoplasmosis）　可由肺部原发病灶蔓延而致，亦可为二重感染。病程长，肺部呈进行性、退化性病变。任何年龄均可发病，2 岁以下婴幼儿最多见，病死率高。临床表现很似肺结核，发热、咳嗽、盗汗、乏力、体重下降。胸部 X 线检查可见肺实变，以单或双侧上肺多见，部分患者肺尖形成空洞。病情进行性加重，最终导致肺纤维化和肺功能减退。

3. 播散性组织胞浆菌病（disseminated histoplasmosis）　多数患者免疫功能低下，1/3 发生于婴幼儿。起病急缓不一，全身症状明显，发热、寒战、咳嗽、呼吸困难、头痛、胸痛、腹痛、便血、肝脾及淋巴结肿大、低色素性贫血、白细胞减少、血小板减少等。

【诊断】

1. 病原体检查　痰、尿、血、骨髓和分泌物涂片或培养分离出组织胞浆菌，或病理切片发现酵母型真菌即可确诊。播散型患者周围血涂片瑞氏染色在中性粒细胞和单核细胞内、外见典型芽状的酵母型组织胞浆菌。

笔记

2. 组织胞浆菌素皮肤试验　皮试后48~72小时看结果，以红肿硬结≥5mm为阳性。阳性提示过去或现在有感染。

3. 组织胞浆菌抗体检测　①补体结合试验：检测抗体敏感性高、特异性强，抗体滴度≥1∶8或近期升高4倍以上为阳性；②酶联免疫吸附试验：简便易行，滴度≥1∶16为阳性。免疫功能低下者可呈假阴性。

4. 组织胞浆菌抗原检测　从血清、尿液、脑脊液中可检出抗原，阳性示活动性感染。对免疫缺陷的患者更具诊断意义。

【鉴别诊断】

儿童患者的临床表现颇似血液病或肺结核等，须加鉴别。

六、抗真菌治疗

（一）念珠菌病

1. 制霉菌素（nystatin）

（1）局部用药：可制成油剂、霜剂、粉剂、溶液等，浓度为含制霉菌素10万U/g或10万U/ml基质，依患者具体情况选用一种剂型局部涂擦，每日2~4次。

（2）口服：肠道念珠菌病可给予制霉菌素口服，新生儿每日20万~40万U，2岁以下每日40万~80万U，2岁以上每日100万~200万U，分3~4次饭前服用，疗程7~10日。口服不易吸收，全部由粪便排出。不良反应有恶心、呕吐、轻泻。

（3）雾化吸入：适用于呼吸系统念珠菌病，制霉菌素5万U溶于2ml 0.9%氯化钠溶液中雾化吸入。

2. 两性霉素B（amphotericin B）　为多烯类抗生素，与真菌胞膜上的固醇类结合，改变膜的通透性，使菌体破坏，起杀菌作用。是目前治疗全身念珠菌病的首选药物。

静脉滴注：开始宜用小量，每日0.1mg/kg，如无不良反应，渐增至每日1~1.5mg/kg，疗程1~3个月。静脉注射时用5%葡萄糖液稀释，浓度不超过0.05~0.1mg/ml，缓慢静脉滴注，每剂不少于6小时滴完。浓度过高易引起静脉炎，滴速过快可发生抽搐、心律失常、血压骤降，甚至心跳停搏。两性霉素B对肝、肾、造血系统有一定毒性，可能出现恶心、呕吐、腹痛、发热、寒战、头痛、头晕、贫血、血小板减少、血栓性静脉炎等副作用。为减轻副作用，可于治疗前半小时及治疗后3小时给予阿司匹林，严重者可静脉滴注氢化可的松或地塞米松。用药期间，应每隔3~7天检查血、尿常规及肝、肾功能，血清肌酐>221μmol/L（2.5mg/dl）时用药应减量。尿素氮>14.28mmol/L（40mg/dl）时应停药，停药2~5周恢复正常，再从小剂量开始给药。注射部位易发生血栓性静脉炎，最初输液部位宜先从四肢远端小静脉开始。

3. 5-氟胞嘧啶（5-fluorocytosine）　是一种口服系统性抗真菌化学药物，对白念珠菌有良好的抑制作用。与两性霉素B合用时可减少耐药性，药量可稍减，毒性反应可减轻，可缩短疗程。剂量为每日50~150mg/kg，分4次口服，疗程4~6周。婴儿剂量酌减。副作用有恶心、呕吐、皮疹、中性粒细胞和血小板减少、肝肾损伤。

4. 酮康唑（ketoconazole）　合成的口服咪唑类抗真菌药，系咪唑类衍生物。通过抑制麦角甾醇的合成，改变真菌细胞的通透性，导致真菌死亡。抗菌谱广，口服体内吸收良好，毒性反应低，对念珠菌病疗效均显著。开始剂量：体重30kg以下者每日口服100mg；30kg以上者每日口服200~400mg；1~4岁者每日口服50mg；5~12岁者每日口服100mg。如小儿每日口服达400mg高剂量时，可有恶心、呕吐、一过性低胆固醇血症和肝功能异常。

5. 氟康唑（fluconazole）　双三唑类抗真菌药，作用机制和抗菌谱与酮康唑相似，体内抗真菌活性比酮康唑强，生物利用度高，口服吸收好，对念珠菌有效。>3岁每日3~12mg/kg，一次顿服或静脉滴注。不良反应有胃肠反应、皮疹，偶致肝功能异常。

笔记

(二) 隐球菌病

1. 两性霉素 B 是目前治疗隐球菌病的首选药物，静脉滴注方法与药物副作用同前。椎管内注射或脑室内注射：限于治疗隐球菌性脑膜炎的病情严重或静脉滴注失败的病例。儿童鞘内注射，首次 0.01mg，用蒸馏水（不用 0.9% 氯化钠溶液）稀释，浓度不超过 0.25mg/ml（偏稀为宜）或将药物与腰穿时引流出的脑脊液 3~5ml 混合后一并缓慢注入。以后每日 1 次，剂量渐增，约 1 周内增至每次 0.1mg，以后每隔 1~3 日增加 0.1mg，直至每次 0.5mg 为止，不超过 0.7mg。疗程一般约 30 次，如有副作用可减量或暂停用药。脑脊液内药物过多可引起蛛网膜炎而致脑脊液细胞增多、暂时性神经根炎、感觉消失、尿潴留，甚至瘫痪、抽搐。如及早停药，大多能缓解。

2. 其他药物 5- 氟胞嘧啶对隐球菌有良好的抑制作用。可与两性霉素 B 合用，治疗全身性隐球菌病，剂量同前。氟康唑可在脑脊液中达到有效的治疗浓度。方法同前，其他唑类药物，如伏立康唑、伊曲康唑等也可用于新型隐球菌的治疗。

(三) 其他真菌病

曲霉病的抗真菌治疗可首选两性霉素 B，也可并用 5- 氟胞嘧啶、伊曲康唑等。有报道单用两性霉素 B 对曲霉病效果较差，可以应用两性霉素 B 脂质体进行治疗。药物应用与副作用见前。组织胞浆菌病的治疗首选两性霉素 B，氟康唑的作用机制和抗菌谱与酮康唑相似，体内抗真菌活性比酮康唑强，生物利用度高，口服吸收好，酮康唑对念珠菌病、曲霉病、组织胞浆菌病等疗效均显著。药物用法与副作用见前。

（申昆玲）

第五节 寄生虫病

寄生虫病（parasitic disease）是儿童时期最常见的一类疾病，对儿童的健康危害大，轻者出现消化不良、营养不良等症状，重者可致生长发育障碍，甚至致残或致命。人体寄生虫病对全球人类健康危害严重，特别是在热带和亚热带地区，寄生虫病广泛流行；在经济发达的国家，寄生虫病也是重要的公共卫生问题。1988~1992 年我国首次寄生虫病流行病学调查显示，我国寄生虫平均感染率为 62.5%，0~15 岁儿童寄生虫感染率为 55.3%~73.3%，说明我国广大儿童的寄生虫病是一个不可忽视的重要问题。

一、蛔 虫 病

人蛔虫亦称似蛔线虫（ascaris lumbricoides linnaeus），简称蛔虫，蛔虫病是儿童最常见的寄生虫病之一。成虫寄生于人体小肠，可引起蛔虫病（ascariasis），幼虫能在人体内移行引起内脏移行症（visceral larva migrans）。儿童由于食入感染期虫卵而被感染，轻者多无明显症状，异位寄生虫可导致胆道蛔虫病、肠梗阻等严重并发症，严重者可危及生命。

【病因和流行病学】

蛔虫是寄生在人体肠道内最大的线虫，成虫呈圆柱形，雌雄异体，活虫略带粉红色或微黄色，一般长 15~35cm，横径 0.2~0.6cm。成虫寄生于人体小肠，雌虫每天产卵可多达 20 万个，蛔虫卵随粪便排出体外，在适宜环境条件下 5~10 天发育成熟即具感染性。虫卵被吞食后，虫卵中的胚幼破壳而出，穿入肠壁通过门静脉系统循环移行至肝脏，经右心进入肺泡腔，沿支气管、气管到咽部，又重新被吞咽至小肠并逐步发育成熟为成虫。在移行过程中幼虫也可随血流到达其他器官，一般不发育为成虫，但可造成器官损害。成虫有向别处移行和钻孔的习性，可引起胆道蛔虫症、蛔虫性肠梗阻，一旦阻塞气管、支气管可造成窒息死亡，亦可钻入阑尾或胰管引起炎症。自人体感染到雌虫产卵约需 60~75 天，雌虫寿命为 1~2 年。

蛔虫病患者是主要的传染源，由于雌虫产卵量极大和虫卵对外界理化因素抵抗力强，虫卵

笔记

可在泥土中生存数月，在 5~10℃可生存 2 年仍具感染力，因此是构成蛔虫易于传播的重要因素。生吃未经洗净且附有感染性虫卵的食物或用感染的手取食是主要的传染途径，虫卵亦可随飞扬的尘土被吸入咽下。

人蛔虫病是世界上流行最广的人类蠕虫病，据世界卫生组织（WHO）估计全球有 13 亿患者，儿童，特别是学龄前儿童感染率高。世界各地均有蛔虫病，在温暖、潮湿和卫生条件差的地区感染较普遍。感染率农村高于城市，儿童高于成年人。蛔虫是国内感染率最高、分布最广的寄生虫，我国约有 5.31 亿人感染，平均感染率为 46.99%，最高达 71.12%。由于在全国学校贯彻肠道感染综合防治方案，近年来感染率逐渐下降。

【临床表现】

1. 幼虫移行引起的症状 ①幼虫移行：蛔虫移行至肺可引起蛔幼性肺炎或蛔虫性嗜酸性粒细胞性肺炎（Loffler 综合征），表现为咳嗽、胸闷、血丝痰或哮喘样症状，血嗜酸性粒细胞增多，肺部体征不明显，X 线胸片可见肺部点状、片状或絮状阴影，病灶易变或很快消失。症状 1~2 周消失。②重症感染：幼虫可侵入脑、肝、脾、肾、甲状腺和眼，引起相应的临床表现，如惊厥、肝肿大、肝功能异常、视网膜炎、眼睑水肿及尿的改变等。

2. 成虫引起的症状 成虫寄生于肠道，以肠腔内半消化食物为食。临床表现与蛔虫多少、寄生部位有关。轻者无任何症状，大量蛔虫感染可引起食欲不振或多食易饥，异食癖；常腹痛，位于脐周，喜按揉，不剧烈；部分患者烦躁易惊或萎靡、磨牙；虫体的异种蛋白可引起荨麻疹、哮喘等过敏症状。感染严重者可造成营养不良，影响生长发育。

3. 并发症

（1）胆道蛔虫症（biliary ascariasis）：是最常见的并发症。典型表现为阵发性右上腹剧烈绞痛、屈体弯腰、恶心、呕吐，可吐出胆汁或蛔虫。腹部检查无明显阳性体征或仅有右上腹压痛。当发生胆道感染时，患儿可出现发热、黄疸、外周血白细胞数增高。个别患儿，蛔虫可直接窜入肝脏引起出血、脓肿或虫体钙化。其他还包括胆道大出血、胆结石、胆囊破裂、胆汁性腹膜炎、急性出血性坏死性胰腺炎、肠穿孔等。

（2）蛔虫性肠梗阻：多见于 10 岁以下的儿童，其中 2 岁以下发病率最高。蛔虫在肠道内扭结成团，部分或完全梗阻肠道，造成肠梗阻，多见于回肠下段。表现为起病急骤、脐周或右下腹阵发性剧痛、呕吐、腹胀、肠鸣音亢进、可见肠型和蠕动波，可扪及条索状包块。腹部 X 线检查可见肠充气和液平面。

（3）肠穿孔及腹膜炎：表现为突发全腹的剧烈绞痛、伴恶心、呕吐、进行性腹胀。体检可见明显的腹膜刺激症状，腹部 X 线检查见膈下游离气体。

【诊断】

根据临床症状和体征、有排蛔虫或呕吐蛔虫史、粪便涂片查到蛔虫卵即可确诊。血中嗜酸性粒细胞增高有助于诊断。若出现上述并发症时，需与其他外科急腹症鉴别。

【治疗】

1. 驱虫治疗

（1）甲苯咪唑（mebendazole）：是治疗蛔虫病的首选药物之一，为广谱驱虫药，能杀灭蛔虫、蛲虫、钩虫、鞭虫等，可直接抑制虫体对葡萄糖的摄入，导致糖原和 ATP 生成减少，使虫体无法生存。在杀灭幼虫、抑制虫卵发育方面亦起作用。>2 岁驱蛔虫剂量为每次 100mg，每日 2 次，或每日 200mg 顿服，连服 3 日，虫卵转阴率为 90%~100%。不良反应轻微，偶见胃肠不适、腹泻、呕吐、头痛、头晕、皮疹、发热等。复方甲苯咪唑（mebendazole compound）每片含甲苯米唑 100mg 和左旋咪唑 25mg，剂量同前。

（2）枸橼酸哌嗪（piperazine citrate）：是安全有效的抗蛔虫和蛲虫药物。能阻断虫体神经肌肉接头冲动传递，使虫体不能吸附在肠壁而随粪便排出体外，麻痹前不兴奋虫体，适用于有并发症

笔记

的患儿。每日剂量 150mg/kg（最大剂量不超过 3g），睡前顿服，连服 2 日。不良反应轻微，大量时偶有恶心、呕吐、腹痛、荨麻疹、震颤、共济失调等，肝肾功能不良及癫痫患儿禁用。有肠梗阻时，最好不用，以免引起虫体骚动。

(3) 左旋咪唑（levamisole）：是广谱驱肠虫药，可选择性抑制虫体肌肉中琥珀酸脱氢酶，抑制无氧代谢，减少能量产生，使虫体肌肉麻痹随粪便排出。口服吸收快，由肠道排泄，无蓄积中毒。驱蛔效果达 90%~100%，对钩虫、蛲虫也有效，同时也是一种免疫调节剂，可恢复细胞免疫功能。驱蛔虫每日剂量为 2~3mg/kg，睡前 1 次顿服或空腹顿服。不良反应轻微，可有头痛、呕吐、恶心、腹痛，偶有白细胞减少、肝功能损害、皮疹等，肝肾功能不良者慎用。

(4) 阿苯达唑（albendazole）：是广谱杀虫剂。能抑制虫体对葡萄糖的摄取，导致糖原和 ATP 生成减少，使虫体失去能量供应而死亡，能有效抑制虫卵发育。>2 岁驱蛔虫剂量为 400mg，睡前 1 次顿服。治愈率可达 96%，如需要，10 日后重复 1 次。不良反应轻微，可有口干、乏力、头晕、头痛、食欲减退、恶心、腹痛、腹胀等。<2 岁者慎用。

2. 并发症的治疗

(1) 胆道蛔虫症：治疗原则为解痉止痛、驱虫、控制感染及纠正脱水、酸中毒及电解质紊乱。驱虫最好选用虫体肌肉麻痹驱虫药。内科治疗持久不缓解者，必要时可手术治疗。

(2) 蛔虫性肠梗阻：不完全性肠梗阻可采用禁食、胃肠减压、输液、解痉、止痛等处理，疼痛缓解后可予驱虫治疗。完全性肠梗阻时应即时手术治疗。

(3) 蛔虫性阑尾炎或腹膜炎：一旦诊断明确，应及早手术治疗。

【预防】

普及卫生知识，注意饮食卫生和个人卫生，作好粪便管理，不随地大小便。广泛给易感人群投药以降低感染是比较可行的方法，但蛔虫病的感染率极高，应隔 3~6 个月再给药。最重要的是人的粪便必须进行无害化处理后再作为肥料使用，提供对污水处理的卫生设施，这些才是长期预防蛔虫病的最有效措施。

二、蛲 虫 病

蛲虫又称蠕形住肠线虫（enterobius vermicularis）。蛲虫病（enterobiasis）是由蛲虫寄生于人体小肠末端、盲肠和结肠所引起的一种常见寄生虫病，尤以幼儿期多见，临床上以夜间会阴部和肛门附近瘙痒为主要特征。

【病因和流行病学】

蛲虫的成虫细小，乳白色线头状。雄虫长 0.2~0.5cm，雌虫长 0.8~1.3cm。虫卵为不对称椭圆形。雌雄异体，交配后雄虫很快死亡。成虫寄生于人体的盲肠、结肠及回肠下段，在人体内存活 2~4 周，一般不超过 2 个月。雌虫向肠腔下段移行，当入睡时，肛门括约肌较松弛，雌虫从肛门爬出，受温度、湿度改变和空气的刺激大量排卵，然后大多数死亡，少数雌虫可再进入肛门、阴道、尿道等处，引起异位损害。虫卵在肛周约 6 小时发育成为感染性卵。当虫卵污染患儿手指，再经口食入而自身感染。感染性卵抵抗力强，在室内一般可存活 3 周，虫卵可散落在衣裤、被褥或玩具、食物上，经吞食或空气吸入等方式传播。蛲虫患者是唯一的传染源，经粪 - 口传播。人群普遍易感。经常在集体儿童机构和家庭中传播流行。

蛲虫感染呈世界性分布，国内感染也较普遍。感染率一般城市高于农村，儿童高于成人，尤其集体生活的儿童感染率更高。

【临床表现】

蛲虫感染可引起局部和全身症状，最常见的症状是肛周和会阴皮肤强烈瘙痒和睡眠不安。局部皮肤可因搔损而发生皮炎和继发感染。全身症状有胃肠激惹现象，如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲不振，还可见焦虑不安、失眠、夜惊、易激动、注意力不集中等精神症状。偶可见异位寄

笔记

生其他器官和侵入邻近器官引起阑尾炎、阴道炎、盆腔炎和腹膜炎等。外周血见嗜酸性粒细胞增多。

【诊断】

主要依靠临床症状，同时检出虫卵或成虫以确定诊断。因蛲虫一般不在肠内产卵，故粪便直接涂片法不易检出虫卵，必须从肛门周围皮肤皱襞处直接采集标本。可于夜间患儿入睡后1~3小时观察肛周皮肤皱褶处有无白色小线虫；或凌晨用透明胶纸紧压肛周部位粘取虫卵，然后在显微镜下观察虫卵，多次检查可提高阳性率。

【治疗】

1. 驱虫治疗

（1）恩波吡维铵（pyrvinium embonate）：是治疗蛲虫感染的首选药物。可干扰虫体的呼吸酶系统，抑制呼吸，并阻碍虫体对葡萄糖的吸收。剂量为5mg/kg（最大量0.25g），睡前1次顿服，2~3周后重复治疗1次。不良反应轻微，少数有腹痛、腹泻、恶心、呕吐，偶有感觉过敏、肌肉痉挛。口服本品可将粪便染成红色。

（2）噻嘧啶（pyrantel pamoate）：为广谱高效驱虫药。可抑制虫体胆碱酯酶，阻断虫体神经肌肉接头冲动传递，麻痹虫体，使其安全排出体外。口服很少吸收，剂量为11mg/kg（最大量1g），睡前1次顿服，2周后重复1次。不良反应轻微，有恶心、眩晕、腹痛等，严重溃疡病者慎用。

（3）甲苯咪唑：剂量和用法与驱蛔虫治疗相同，2周后重复1次。

2. 局部用药 每晚睡前清洗会阴和肛周，局部涂擦蛲虫软膏（含百部浸膏30%、甲紫0.2%）杀虫止痒；或用噻嘧啶栓剂塞肛，连用3~5日。

【预防】

应强调预防为主，培养良好的卫生习惯，饭前便后洗手，纠正吮手指的习惯，勤剪指甲，婴幼儿尽早穿满裆裤，玩具、用具、被褥要常清洗和消毒。

三、钩 虫 病

钩虫病（ancylostomiasis）是由钩虫科线虫（hookworm）寄生于人体小肠所引起的肠道寄生虫病。寄生人体的钩虫常见有十二指肠钩虫（ancylostoma duodenale）和美洲钩虫（necator americanus）。轻者无临床表现，仅在粪便中发现虫卵，称为钩虫感染（hookworm infection）。典型临床表现主要为贫血、营养不良、胃肠功能失调，严重者可出现心功能不全和生长发育障碍。

【病因和流行病学】

成虫呈半透明灰白色或米黄色，长约1cm，雌雄异体，寄生于人体小肠上段，以其口囊咬吸在肠黏膜上，摄取血液及组织液。成熟的十二指肠钩虫雌虫每日产卵1万~3万个；美洲钩虫雌虫每日产卵5千至1万个。虫卵随粪便排出，在温暖、潮湿、疏松的土壤中孵育成杆状蚴，1~2周后，经过二次蜕皮发育为丝状蚴，即感染期蚴。丝状蚴通过毛囊、汗腺口或皮肤破损处钻入人体进入血管和淋巴管，随血流经右心至肺，穿过肺微血管进入肺泡，向上移行至咽部，被吞咽入胃，达小肠发育为成虫。成虫在人体内一般可存活3年左右，最长可达15年。

钩虫病患者为主要传染源。皮肤接触污染的土壤是主要感染途径；进食污染感染期蚴的食物也是感染途径之一；婴幼儿可因尿布、衣服晾晒在或落在沾有钩蚴的土地上而感染，或因坐地、爬玩而感染。

钩虫感染遍及全球，全世界约有十亿人感染钩虫，在热带、亚热带和温带地区特别流行。在我国除少数气候干燥、寒冷的地区外，其他地区均有不同程度的流行，尤以四川、浙江、湖南、福建、广东、广西等地较严重。在华东和华北地区以十二指肠钩虫为主；在华南和西南地区以美洲钩虫为主，大多属混合感染。其感染率农村高于城市，成人高于儿童。小儿年龄越大，感染率越高。

笔记

【临床表现】

1. 钩蚴引起的症状

(1) 钩蚴皮炎：钩蚴入侵的皮肤处多见于足趾或手指间皮肤较薄处及其他部位暴露的皮肤，可出现红色点状丘疹或小疱疹、烧灼、针刺感、奇痒，数日内消失。搔抓破溃后常继发感染，形成脓疱，并可引起发热和淋巴结炎。

(2) 呼吸道症状：感染后 3~7 天，幼虫移行至肺部可引起喉咙发痒、咳嗽、发热、气急和哮喘，痰中带血丝，甚至大咯血。胸部 X 线检查见肺有短暂的浸润性病变，血嗜酸性粒细胞增高。病程数日或数周。

2. 成虫引起的症状

(1) 贫血：失血性贫血是主要症状。表现为不同程度的贫血、皮肤黏膜苍白、乏力、眩晕，影响小儿体格和智能发育。严重者可发生贫血性心脏病。

(2) 消化道症状：初期表现为贪食、多食易饥，但体重下降。后期食欲下降、胃肠功能紊乱、腹胀不适、异食癖、营养不良等，严重者可出现便血。

3. 婴儿钩虫病　临床表现为急性便血性腹泻、大便黑色或柏油样，胃肠功能紊乱、面色苍白、发热、心尖部可闻及明显收缩期杂音、肝脾肿大、生长发育迟缓、严重贫血，血红蛋白低于 50g/L，大多数患儿周围血白细胞总数增高，嗜酸性粒细胞显著增高，有时呈类白血病样反应。发病多在 5~12 个月，亦有新生儿发病的报道。

【诊断】

1. 病原体检查　在流行区，对有贫血、胃肠功能紊乱、异食癖、营养不良、生长发育迟缓的小儿应考虑钩虫病的可能。粪便中检出钩虫卵或孵化出钩蚴是确诊的依据。粪便饱和盐水漂浮法简便易行，钩蚴培养法检出率较高。当咳嗽时痰中找到钩蚴亦可确诊。

2. 免疫学诊断　适用于大规模普查。用钩虫虫体抗原进行皮内试验，阳性者结合流行病学及临床特点可作出早期诊断。

【治疗】

1. 驱虫治疗

(1) 苯咪唑类药物：是一类广谱驱肠线虫药，具有杀死成虫和虫卵的作用。因为能选择性及不可逆地抑制寄生虫对葡萄糖的利用，影响虫体能量代谢而达驱虫目的。但驱虫作用缓慢，治疗 3~4 日才排钩虫。常用剂型有：①甲苯咪唑（甲苯达唑，mebendazole）：不分年龄，每次 100mg，每日 2 次，连服 3 日。治愈率达 90% 以上。不良反应轻而短暂，少数患者有头痛、恶心、腹痛等，严重肝、肾疾病者及 <2 岁儿童慎用。②阿苯达唑（albendazole）：单剂有效，儿童每次 200mg，10 日后可重复 1 次。严重心功能不全、活动性溃疡病患儿慎用。

(2) 噻嘧啶（pyrantel pamoate）：也是一类广谱驱肠线虫药，为神经肌肉阻滞剂，使虫体麻痹而被排出。驱虫作用快，服药 1~2 日排虫。常用剂量为 11mg/kg（最大量 1g），每日 1 次，睡前顿服，连服 2~3 日。不良反应轻，可见恶心、腹痛、腹泻等。急性肝炎、肾炎者暂缓给药。

(3) 左旋咪唑（levamisole）：是广谱驱肠虫药，剂量为 1.5~2.5mg/kg，睡前 1 次顿服，连用 3 日为 1 疗程。不良反应轻微，可有头痛、呕吐、恶心、腹痛，偶有白细胞减少、肝功能损害、皮疹等。肝肾功能不良者慎用。

(4) 联合用药：左旋咪唑和噻嘧啶合用可提高疗效。

2. 对症治疗　纠正贫血，给予铁剂和充足营养，严重贫血可少量多次输血。

【预防】

加强卫生宣教，注意饮食卫生，不随地大便，加强粪便无害化管理。在流行区定期普查普治，加强个人防护，防止感染。

（孙立荣）

笔记

参考文献

1. 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版). 中华儿科杂志,2011,49(9):675-678.

2. 肠道病毒71型(EV71)感染临床处置流程图(2011年版),手足口病诊疗指南(2012年版). 中华人民共和国卫生部 www.moh.gov.cn

3. 沈晓明,王卫平. 儿科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2007.

4. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. Curr Opin Hematol, 2012, 19(1): 14-20.

笔记

第十一章　消化系统疾病

第一节　儿童消化系统解剖生理特点

一、口　　腔

口腔是消化道的起端，具有吸吮、吞咽、咀嚼、消化、味觉、感觉和语言等功能。足月新生儿出生时已具有较好的吸吮及吞咽功能。婴幼儿口腔黏膜薄嫩，血管丰富，唾液腺不够发达，口腔黏膜易受损伤和发生局部感染；3~4 个月时唾液分泌开始增加。婴儿口底浅，尚不能及时吞咽所分泌的全部唾液，常发生生理性流涎。

二、食　　管

食管长度在新生儿为 8~10cm，1 岁时为 12cm，5 岁时为 16cm，学龄儿童为 20~25cm，成人为 25~30cm。食管横径，婴儿为 0.6~0.8cm，幼儿为 1cm，学龄儿童为 1.2~1.5cm。食管 pH 通常在 5.0~6.8。婴儿的食管呈漏斗状，黏膜薄嫩、腺体缺乏、弹力组织及肌层尚不发达，食管下段括约肌发育不成熟，控制能力差，常发生胃食管反流。如吸奶时吞咽过多空气，易发生溢乳。

三、胃

胃容量在新生儿约为 30~60ml，1~3 个月时为 90~150ml，1 岁时为 250~300ml，5 岁时为 700~850ml，成人约为 2000ml。哺乳开始后幽门即开放，胃内容物陆续进入十二指肠，故实际胃容量不受上述容量限制。婴儿胃略呈水平位，当开始行走时其位置变为垂直。盐酸和各种酶的分泌均较成人为少，且酶活性低下，消化功能差。胃平滑肌发育尚未完善，在充满液体食物后易使胃扩张。由于贲门和胃底部肌张力低，而幽门括约肌发育较好，故易发生幽门痉挛而出现呕吐。胃排空时间随食物种类不同而异；水的排空时间为 1.5~2 小时；母乳 2~3 小时；牛乳 3~4 小时；早产儿胃排空更慢，易发生胃潴留。

四、肠

儿童肠管相对比成人长，一般为身长的 5~7 倍（成人仅为 4 倍），或为坐高的 10 倍。小肠的主要功能包括运动（蠕动、摆动、分节运动）、消化、吸收及免疫。大肠的主要功能是贮存食物残渣、进一步吸收水分以及形成粪便。婴幼儿肠黏膜肌层发育差，肠系膜柔软而长，结肠无明显结肠带与脂肪垂，升结肠与后壁固定差，易发生肠扭转和肠套叠。肠壁薄，故通透性高，屏障功能差，肠内毒素、消化不全产物等过敏原可经肠黏膜进入体内，加之口服耐受机制尚不完善，容易引起全身感染和变态反应性疾病。由于婴儿大脑皮质功能发育不完善，进食时常引起胃 - 结肠反射，产生便意，所以大便次数多于成人。

五、肝

年龄越小，肝脏相对越大。婴儿肝结缔组织发育较差，肝细胞再生能力强，不易发生肝硬化，但易受各种不利因素的影响，如缺氧、感染、药物等均可使肝细胞发生肿胀、脂肪浸润、变

笔记

性、坏死、纤维增生而肿大，影响其正常功能。婴儿时期胆汁分泌较少，故对脂肪的消化、吸收功能较差。

六、胰 腺

出生后3~4个月时胰腺发育较快，胰液分泌量也随之增多，出生后1年，胰腺外分泌部分生长迅速，为出生时的3倍。胰液分泌量随年龄生长而增加。酶类出现的顺序为：胰蛋白酶最先，而后是糜蛋白酶、羧基肽酶、脂肪酶，最后是淀粉酶。新生儿胰液所含脂肪酶活性不高，直到2~3岁时才接近成人水平。婴幼儿时期胰液及其消化酶的分泌易受炎热天气和各种疾病的影响而被抑制，发生消化不良。

七、肠道细菌

在母体内，胎儿肠道是无菌的，生后数小时细菌即侵入肠道，主要分布在结肠和直肠。肠道菌群受食物成分影响，单纯母乳喂养儿以双歧杆菌占绝对优势，人工喂养和混合喂养儿肠内的大肠埃希菌、嗜酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌所占比例几乎相等。正常肠道菌群对侵入肠道的致病菌有一定的拮抗作用，具有参与免疫调节、促进黏膜生理发育以及肠道营养代谢作用等。婴幼儿肠道正常菌群脆弱，易受许多内外界因素影响而致菌群失调，导致消化功能紊乱。

八、健康婴儿粪便

食物进入消化道至粪便排出时间因年龄而异：母乳喂养的婴儿平均为13小时，人工喂养者平均为15小时，成人平均为18~24小时。

1. 人乳喂养儿粪便 为黄色或金黄色，多为均匀膏状或带少许黄色粪便颗粒，或较稀薄，绿色、不臭，呈酸性反应（pH 4.7~5.1）。平均每日排便2~4次，一般在添加辅食后次数减少。

2. 人工喂养儿粪便 人工喂养的婴儿粪便为淡黄色或灰黄色，较干稠，呈中性或碱性反应（pH 6~8）。因牛乳及其配方奶粉含酪蛋白较多，粪便有明显的蛋白质分解产物的臭味，有时可混有白色酪蛋白凝块。大便每日1~2次，易发生便秘。

3. 混合喂养儿粪便 喂食母乳加牛乳（或配方奶）婴儿的粪便与喂牛乳者相似，但较软、黄，添加淀粉类食物可使大便增多，稠度稍减，稍呈暗褐色，臭味加重。添加各类蔬菜、水果等辅食时大便外观与成人粪便相似，初加菜泥时，常有小量绿色便排出。便次每日1次左右。

第二节 口 炎

口炎（stomatitis）是指口腔黏膜由于各种感染引起的炎症，若病变限于局部，如舌、齿龈、口角，亦可称为舌炎、齿龈炎或口角炎等。本病多见于婴幼儿。可单独发生，亦可继发于全身疾病，如急性感染、腹泻、营养不良、久病体弱和维生素B、维生素C缺乏等。感染常由病毒、真菌、细菌引起。不注意食具及口腔卫生或各种疾病导致机体抵抗力下降等因素均可导致口炎的发生。目前细菌感染性口炎已经很少见，病毒及真菌感染所致的口炎仍经常见到。

一、鹅 口 疮

鹅口疮（thrush，oral candidiasis）为白念珠菌感染在口腔黏膜表面形成白色斑膜的疾病。多见于新生儿和婴幼儿，营养不良、腹泻、长期使用广谱抗生素或类固醇激素的患儿常有此症。新生儿多由产道感染或因哺乳时污染的奶头和乳具获得感染。

【临床表现】

笔记

口腔黏膜表面覆盖白色乳凝块样小点或小片状物，可逐渐融合成大片，不易擦去，周围无炎

症反应，强行剥离后局部黏膜潮红、粗糙，可有溢血。不痛，不流涎，一般不影响吃奶，无全身症状。重症则全部口腔均被白色斑膜覆盖，甚至可蔓延到咽、喉、食管、气管、肺等处，此时可危及生命。重症患儿可伴低热、拒食、吞咽困难。取白膜少许放玻片上加 10% 氢氧化钠一滴，在显微镜下可见真菌的菌丝和孢子。使用抗生素可加重病情，促其蔓延。

【治疗】

一般不需口服抗真菌药物。可用 2% 碳酸氢钠溶液于哺乳前后清洁口腔，或局部涂抹 10 万~20 万 U/ml 制霉菌素鱼肝油混悬溶液，每日 2~3 次。亦可口服肠道微生态制剂，抑制真菌生长。预防应注意哺乳卫生，加强营养，适当增加维生素 B_2 和维生素 C。

二、疱疹性口腔炎

疱疹性口腔炎（herpetic stomatitis）为单纯疱疹病毒Ⅰ型感染所致。多见于 1~3 岁婴幼儿，发病无明显季节差异。

【临床表现】

常好发于颊黏膜、齿龈、舌、唇内、唇红部及邻近口周皮肤。起病时发热可达 38~40℃，1~2 天后，上述各部位口腔黏膜出现单个或成簇的小疱疹，直径约 2mm，周围有红晕，迅速破溃后形成溃疡，有黄白色纤维素性分泌物覆盖，多个溃疡可融合成不规则的大溃疡，有时累及软腭、舌和咽部。由于疼痛剧烈，患儿可表现拒食、流涎、烦躁，常因拒食啼哭才被发现。体温在 3~5 天后恢复正常，病程约 1~2 周。所属淋巴结常肿大和压痛，可持续 2~3 周。

本病应与疱疹性咽峡炎鉴别，后者疱疹主要发生在咽部和软腭，有时见于舌，但不累及齿龈和颊黏膜，此点与疱疹性口腔炎迥异。

【治疗】

保持口腔清洁，多饮水，以微温或凉的流质食物为宜，避免刺激性食物。局部可喷洒西瓜霜、锡类散等。疼痛严重者可在餐前用 2% 利多卡因涂抹局部。发热时可用退热剂，可行全身抗病毒治疗，抗生素不能缩短病程，仅用于有继发感染者。

第三节　胃食管反流病

胃食管反流（gastroesophageal reflux，GER）是指胃内容物，包括从十二指肠流入胃的胆盐和胰酶等反流入食管甚至口咽部，分生理性和病理性两种。生理情况下，由于小婴儿食管下端括约肌（lower esophageal sphincter，LES）发育不成熟或神经肌肉协调功能差，可出现反流，往往出现于日间餐时或餐后，又称“溢乳”。病理性反流是由于 LES 的功能障碍和（或）与其功能有关的组织结构异常，以致 LES 压力低下而出现反流，可以发生于睡眠、仰卧位及空腹时，引起一系列临床症状和并发症，即胃食管反流病（GERD）。随着直立体位时间和固体饮食的增多，到 2 岁时 60% 的患儿症状可自行缓解，部分患儿症状可持续到 4 岁以后。脑性瘫痪、唐氏综合征以及其他原因的发育迟缓患儿，有较高的 GER 发生率。

【病因和发病机制】

1. 抗反流屏障功能低下　①LES 压力降低，是引起 GER 的主要原因：正常吞咽时 LES 反射性松弛，压力下降，通过食管蠕动推动食物进入胃内，然后压力又恢复到正常水平，并出现一个反应性的压力增高以防止食物反流。当胃内压和腹内压升高时，LES 会发生反应性主动收缩，使其压力超过增高的胃内压，起到抗反流的作用。如因某种因素使上述正常功能发生紊乱，LES 短暂性松弛，即可导致胃内容物反流入食管。②LES 周围组织作用减弱，例如缺少腹腔段食管，致使腹内压增高时不能将其传导至 LES 使之收缩达到抗反流的作用；小婴儿食管角（由食管和胃贲门形成的夹角，即 His 角）较大（正常为 30°~50°）；膈肌食管裂孔钳夹作用减弱；膈食管韧带

笔记

和食管下端黏膜瓣解剖结构存在器质性或功能性病变；以及胃内压、腹内压增高等，均可破坏正常的抗反流功能。

2. 食管廓清能力降低 正常食管廓清能力是依靠食管的推动性蠕动、唾液的冲洗、对酸的中和作用、食丸的重力和食管黏膜细胞分泌的碳酸氢盐等多种机制发挥其对反流物的清除作用，以缩短反流物和食管黏膜的接触时间。当食管蠕动减弱或消失、或出现病理性蠕动时，食管清除反流物的能力下降，这样就延长了有害的反流物质在食管内的停留时间，增加了对黏膜的损伤。

3. 食管黏膜的屏障功能破坏 屏障作用是由黏液层、细胞内的缓冲液、细胞代谢及血液供应共同构成。反流物中的某些物质，如胃酸、胃蛋白酶，以及十二指肠反流入胃的胆盐和胰酶，使食管黏膜的屏障功能受损，引起食管黏膜炎症。

4. 胃、十二指肠功能失常 胃排空能力低下，使胃内容物及其压力增加，当胃内压增高超过LES压力时可使LES开放。胃容量增加又导致胃扩张，致使贲门食管段缩短，使其抗反流屏障功能降低。十二指肠病变时，幽门括约肌关闭不全则导致十二指肠胃反流，进而反流入食管。

【临床表现】

产生症状和体征的原因，主要是食管上皮细胞暴露于反流的胃内容物中所致。

1. 呕吐 婴幼儿以呕吐为主要表现。多数患儿于生后第1周即出现呕吐，另有部分患儿于生后6周内出现症状。呕吐程度轻重不一，多发生在进食后，有时在夜间或空腹时，严重者呈喷射状。呕吐物为胃内容物，有时含少量胆汁，也有表现为溢乳、反刍或吐泡沫。年长儿以反胃、反酸、嗳气等症状多见。

2. 反流性食管炎 常见症状：①烧心：见于有表达能力的年长儿，位于胸骨下段，饮用酸性饮料可使症状加重，服用抗酸剂症状减轻；②咽下疼痛：婴幼儿表现为喂奶困难、烦躁、拒食，年长儿诉吞咽时疼痛，如并发食管狭窄则出现严重呕吐和持续性吞咽困难；③呕血和便血：食管炎严重者可发生糜烂或溃疡，出现呕血或黑便症状。严重的反流性食管炎可发生缺铁性贫血。

3. Barrette食管 由于慢性GER，食管下端的鳞状上皮被增生的柱状上皮替代，抗酸能力增强，但更易发生食管溃疡、狭窄和腺癌。溃疡较深者可发生食管气管瘘。

4. 食管外症状

(1) 与GERD相关的呼吸系统疾病：①呼吸道感染：反流物直接或间接引发反复呼吸道感染、吸入性肺炎及肺间质纤维化；②哮喘：反流物刺激食管黏膜感受器反射性地引起支气管痉挛而出现哮喘。部分发病早、抗哮喘治疗无效、无特应性疾病家族史的哮喘患儿更可能是GERD引起；③窒息和呼吸暂停：多见于早产儿和小婴儿。原因为反流所致喉痉挛引起呼吸道梗阻，表现为青紫或苍白、心动过缓，甚至发生婴儿猝死综合征。

(2) 营养不良：因呕吐及食管炎引起喂食困难而营养摄取不足所致。主要表现为体重不增和生长发育迟缓、贫血。

(3) 其他：如声音嘶哑、中耳炎、鼻窦炎、反复口腔溃疡、龋齿等。部分患儿可出现精神、神经症状：① Sandifer综合征：是指病理性GER患儿于进食后呈现类似斜颈样的一种特殊“公鸡头样”的怪异姿势，同时伴有杵状指、蛋白丢失性肠病及贫血；②婴儿哭吵综合征：表现为易激惹、夜惊、进食时哭闹等。

【辅助检查】

1. 食管钡餐造影 可对食管的形态、运动状况、钡剂的反流和食管与胃连接部的组织结构作出判断，并能观察到是否存在食管裂孔疝等先天性疾患，以及严重病例的食管黏膜炎症的溃疡、狭窄及皱褶等改变。

2. 食管pH动态监测 经鼻孔将微电极放置在食管括约肌的上方，24小时连续监测食管下段pH，如有酸性GER发生则pH下降。通过计算机软件分析可反映GER的发生频率、时间、反

笔记

流物在食管内停留的状况，以及反流与起居活动、临床症状之间的关系，借助一些评分标准，可区分生理性和病理性反流，是目前最可靠的诊断方法。特别是用于一些症状不典型的患者，或用于查找一些症状，如咳嗽、哽噎、喘息、呼吸暂停的原因。还可以同时检测食管、胃双 pH，以判断食管下段 pH 不下降时的碱性 GER 和十二指肠胃食管反流。

3. 胃 - 食管放射性核素闪烁扫描 口服或胃管内注入含有 ^{99m}Tc 标记的液体，应用 γ 照相机测定食管反流量，可了解食管运动功能。

4. 食管内镜检查及黏膜活检 内镜诊断及分级标准：0 级：食管黏膜无异常；Ⅰ级：黏膜点状或条状发红、糜烂，无融合现象；Ⅱ级：黏膜有条状发红、糜烂并有融合，但小于周径的 2/3；Ⅲ级：黏膜广泛发红、糜烂，融合成全周性或有溃疡。食管黏膜组织活检可发现鳞状上皮基底层细胞增生、肥厚，黏膜固有层乳头延伸进入上皮，上皮层内中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润，甚至黏膜糜烂、溃疡，肉芽组织形成和（或）纤维化。Barrette 食管：鳞状上皮由腺上皮取代，出现杯状细胞的肠上皮化生。

5. 食管胆汁反流动态监测 应用便携式 24 小时胆红素监测仪，将监测探头经鼻孔插入，放置在食管括约肌上方，监测 24 小时，记录平卧、直立、进餐及症状发生的时间，数据以专用软件处理，可提示胆汁反流至食管的十二指肠胃食管反流（DGER）。

6. 食管动力功能检查 应用低顺应性灌注导管系统和腔内微型传感器导管系统等测压设备了解食管运动情况及 LES 功能。对于 LES 压力正常的患儿应连续测压，动态观察食管的运动功能。

【诊断】

GER 临床表现复杂且缺乏特异性，仅凭临床症状有时难以与其他引起呕吐的疾病相鉴别，即使是 GER 也难以区分是生理性或病理性。凡临床发现不明原因反复呕吐、咽下困难、反复发作的慢性呼吸道感染、难治性哮喘、生长发育迟缓、营养不良、原因不明的哭吵、贫血、反复出现窒息、呼吸暂停等症状时，都应考虑到 GER 的可能，针对不同情况，选择必要的辅助检查以明确诊断。

【鉴别诊断】

1. 贲门失弛缓症 又称贲门痉挛，是指食管下括约肌松弛障碍导致的食管功能性梗阻。婴幼儿表现为喂养困难、呕吐，重症可伴有营养不良、生长发育迟缓。年长儿诉胸痛和烧心感、反胃。通过 X 线钡餐造影、内镜和食管测压等可确诊。

2. 以呕吐为主要表现的新生儿、小婴儿应排除消化道器质性病变，如先天性幽门肥厚性狭窄、胃扭转、肠旋转不良、肠梗阻等。

3. 对反流性食管炎伴并发症的患儿，必须排除由于物理性、化学性、生物性等致病因素所引起组织损伤而出现的类似症状。

【治疗】

凡诊断为 GER 的患儿，特别是有合并症或影响生长发育者必须及时进行治疗。包括体位治疗、饮食治疗、药物治疗和手术治疗。

1. 体位治疗 将床头抬高 30°，小婴儿的最佳体位为前倾俯卧位，但为防止婴儿猝死综合征的发生，睡眠时应采取仰卧位及左侧卧位。儿童在清醒状态下最佳体位为直立位和坐位，睡眠时保持左侧卧位及上体抬高，减少反流频率及反流物误吸。

2. 饮食疗法 以稠厚饮食为主，少量多餐，婴儿增加喂奶次数，缩短喂奶间隔时间，人工喂养儿可在奶中加入淀粉类食物或进食谷类食品。年长儿亦应少量多餐，以高蛋白低脂肪饮食为主，睡前 2 小时不予进食，保持胃处于非充盈状态，避免食用降低 LES 张力和增加胃酸分泌的食物，如酸性饮料、高脂饮食、巧克力和辛辣食品。此外，应控制肥胖，不能吸烟及避免被动吸烟。

3. 药物治疗 主要基于降低胃内容物酸度和促进上消化道动力，包括促胃肠动力药、抗酸

笔记

或抑酸药、黏膜保护剂等，但使用时应注意药物的适用年龄及不良反应。

(1) 促胃肠动力药(prokinetic agents)：疗程4周。能提高LES张力，增加食管和胃蠕动，提高食管廓清能力，促进胃排空，从而减少反流和反流物在食管内的停留。如多巴胺受体拮抗剂：多潘立酮(domperidone，吗叮啉)，常用剂量为每次0.2~0.3mg/kg，每日3次，饭前半小时及睡前口服。

(2) 抗酸和抑酸药：疗程8~12周。主要作用为抑制酸分泌、中和胃酸以减少反流物对食管黏膜的损伤，提高LES张力。①抑酸药：H_2受体拮抗剂(H_2-receptor blockers)，如西咪替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)、尼扎替丁(nizatidine)；质子泵抑制剂(proton pump inhibitors，PPI)，如奥美拉唑(omeprazol)、兰索拉唑(lansoprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)等。②中和胃酸药：如氢氧化铝凝胶，多用于年长儿。

(3) 黏膜保护剂(mucosa protector)：疗程4~8周。可选用硫醣铝、硅酸铝盐、磷酸铝等(抗酸和抑酸药以及黏膜保护剂的治疗见本章第四节)。

4. 外科治疗 及时采用体位、饮食、药物等治疗方法后，大多数患儿症状能明显改善和痊愈。具有下列指征可考虑外科手术：①内科治疗6~8周无效，有严重并发症(消化道出血、营养不良、生长发育迟缓)；②严重食管炎伴溃疡、狭窄或发现有食管裂孔疝者；③有严重的呼吸道并发症，如呼吸道梗阻、反复发作吸入性肺炎或窒息、伴支气管肺发育不良者；④合并严重神经系统疾病。

第四节 胃炎和消化性溃疡

一、胃 炎

胃炎(gastritis)是指由各种物理性、化学性或生物性有害因子引起的胃黏膜或胃壁炎性病变。根据病程分急性和慢性两种，后者发病率高。

【病因和发病机制】

1. 急性胃炎 多为继发性，是由严重感染、休克、颅内损伤、严重烧伤、呼吸衰竭和其他危重疾病所致的应激反应(又称急性胃黏膜损伤、急性应激性黏膜病变)。误服毒性物质和腐蚀剂、摄入由细菌及其毒素污染的食物、服用对胃黏膜有损害的药物(如阿司匹林等非甾体抗炎药)、食物过敏、胃内异物、情绪波动、精神紧张和各种因素所致的变态反应等均能引起胃黏膜的急性炎症。

2. 慢性胃炎 是有害因子长期反复作用于胃黏膜引起损伤的结果，儿童慢性胃炎中以非萎缩性(以往称浅表性)胃炎最常见，约占90%~95%，萎缩性胃炎和特殊类型胃炎少见。病因迄今尚未完全明确，可能与下列因素有关。

(1) 幽门螺杆菌(helicobacter pylori，Hp)感染：已证实Hp的胃内感染是胃炎的主要病因，在活动性、重度胃炎中Hp检出率很高。慢性胃炎的家族聚集倾向也表明了Hp在家族成员间的传播。

(2) 胆汁反流：各种原因引起胃肠道动力异常，十二指肠胃反流，反流的胆盐刺激减低了胃黏膜对离子通透的屏障功能，使得胃液中氢离子得以反弥散进入胃黏膜引起炎症。

(3) 长期食(服)用刺激性食物和药物：如粗糙、过硬、过冷、过热、辛辣的食品，经常暴饮暴食，饮浓茶、咖啡，服用阿司匹林等非甾体抗炎药及类固醇激素类药物。

(4) 神经精神因素：持续精神紧张、压力过大，可使消化道激素分泌异常。

(5) 全身慢性疾病影响：如慢性肾炎、尿毒症、重症糖尿病、肝胆系统疾病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等。

(6) 其他因素：如环境、遗传、免疫、营养等因素均与发病有关。

笔记

【临床表现】

1. 急性胃炎　发病急骤，轻者仅有食欲不振、腹痛、恶心、呕吐，严重者可出现呕血、黑便、脱水、电解质及酸碱平衡紊乱。有感染者常伴有发热等全身中毒症状。

2. 慢性胃炎　常见症状为反复发作、无规律性的腹痛，疼痛经常出现于进食过程中或餐后，多数位于上腹部、脐周，部分患儿部位不固定，轻者为间歇性隐痛或钝痛，严重者为剧烈绞痛。常伴有食欲不振、恶心、呕吐、腹胀，继而影响营养状况及生长发育。胃黏膜糜烂出血者伴呕血、黑便。

【辅助检查】

1. 胃镜检查　为最可靠的诊断手段。可直接观察胃黏膜病变及其程度，可见黏膜广泛充血、水肿、糜烂、出血，有时可见黏膜表面的黏液斑或反流的胆汁。Hp感染时，还可见到胃黏膜微小结节形成（又称胃窦小结节或淋巴细胞样小结节增生）。同时可取病变部位组织进行幽门螺杆菌和病理学检查。

2. 幽门螺杆菌检测　Hp检测分为侵入性和非侵入性两大类。侵入性需通过胃镜检查取胃黏膜活组织进行检测，包括：①快速尿素酶试验；②组织学检查；③Hp培养。非侵入性检查主要有：①^{13}C尿素呼吸试验；②粪便Hp抗原检测；③血清学检测抗Hp-IgG抗体。

【病理】

1. 急性胃炎　表现为上皮细胞变性、坏死，固有膜大量中性粒细胞浸润，无或极少有淋巴细胞、浆细胞，腺体细胞呈不同程度的变性坏死。

2. 慢性胃炎　非萎缩性胃炎见上皮细胞变性，小凹上皮细胞增生，固有膜炎症细胞主要为淋巴细胞、浆细胞浸润。萎缩性胃炎主要为固有腺体萎缩，肠腺化生及炎症细胞浸润。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史、体检、临床表现、胃镜和病理学检查，基本可以确诊。由于引起儿童腹痛的病因很多，急性发作的腹痛必须注意与外科急腹症以及肝、胆、胰、肠等腹内脏器的器质性疾病、腹型过敏性紫癜相鉴别。慢性反复发作的腹痛应与肠道寄生虫病、肠痉挛及功能性腹痛等疾病鉴别。

1. 肠蛔虫症　常有不固定腹痛、偏食、异食癖、恶心、呕吐等消化功能紊乱症状，有时出现全身过敏症状。往往有吐虫、排虫史，粪便查找虫卵，驱虫治疗有效等可协助诊断。随着卫生条件的改善，肠蛔虫症在我国已经大为减少。

2. 肠痉挛　婴儿多见，可出现反复发作的阵发性腹痛，腹部无异常体征，排气、排便后可缓解。

3. 心理因素所致功能性（再发性）腹痛　是一种常见的儿童期心身疾病。原因不明，与情绪改变、生活事件、家庭成员过度焦虑等有关。表现为弥漫性、发作性腹痛，持续数十分钟或数小时而自行缓解，可以伴有恶心、呕吐等症状。临床和辅助检查往往没有阳性发现。

【治疗】

1. 急性胃炎　去除病因，积极治疗原发病，避免服用一切刺激性食物和药物，及时纠正水、电解质紊乱。有上消化道出血者应卧床休息，保持安静，监测生命体征及呕吐与黑粪情况。静脉滴注H_2受体拮抗剂，PPI等抑制胃酸药物，口服胃黏膜保护剂，可用局部黏膜止血的方法。细菌感染者应用有效抗生素。

2. 慢性胃炎

（1）饮食治疗：养成良好的饮食习惯和生活规律。饮食定时定量，避免食用刺激性食品和对胃黏膜有损害的药物。

（2）药物治疗：①黏膜保护剂：如碱式碳酸铋、硫糖铝、蒙脱石粉剂等；②抑制胃酸药物：常用西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等；③胃肠动力药：腹胀、呕吐或胆汁反流者加用多潘立酮、西沙

笔记

必利、莫沙必利等；④有幽门螺杆菌感染者应进行规范的抗 Hp 治疗（见消化性溃疡的治疗）。药物治疗时间视病情而定。

二、消化性溃疡

消化性溃疡（peptic ulcer）主要是指发生在胃和十二指肠的慢性溃疡，即胃溃疡（gastric ulcer，GU）和十二指肠溃疡（duodenal ulcer，DU）。各年龄儿童均可发病，以学龄儿童多见。婴幼儿多为急性、继发性溃疡，常有明确的原发疾病，GU 和 DU 发病率相近。年长儿多为慢性、原发性溃疡，以 DU 多见，男孩多于女孩，可有明显的家族史。

【病因和发病机制】

原发性消化性溃疡的病因与诸多因素有关，确切的发病机制至今尚未完全阐明。目前认为，溃疡的形成是对胃和十二指肠黏膜有损害作用的侵袭因子（酸、胃蛋白酶、胆盐、药物、微生物及其他有害物质）与黏膜自身的防御因素（黏膜屏障、黏液重碳酸盐屏障、黏膜血流量、细胞更新、前列腺素等）之间失去平衡的结果。一般认为，与酸增加有关的因素对十二指肠溃疡的意义较大，而组织防御减弱对胃溃疡有更重要的意义。

1. 胃酸和胃蛋白酶的侵袭力 酸和胃蛋白酶是对胃和十二指肠黏膜有侵袭作用的主要因素。DU 患者基础胃酸、壁细胞数量及壁细胞对刺激物质的敏感性均高于正常人，且胃酸分泌的正常反馈抑制机制亦发生缺陷，故酸度增高是形成溃疡的重要原因。新生儿生后 1~2 天胃酸分泌高，与成人相同，4~5 天时下降，以后又逐渐增高，故生后 2~3 天亦可发生原发性消化性溃疡，因胃酸分泌随年龄而增加，因此年长儿消化性溃疡的发病率较婴幼儿为高。

2. 胃和十二指肠黏膜的防御功能 决定胃黏膜抵抗损伤能力的因素包括黏膜血流、上皮细胞的再生、黏液分泌和黏膜屏障的完整性。在各种攻击因子的作用下，黏膜血液循环及上皮细胞的分泌与更新受到影响，屏障功能受损，发生黏膜缺血、坏死，形成溃疡。

3. 幽门螺杆菌感染 有调查表明 80% 以上 DU 与 50% 以上的 GU 存在 Hp 感染，Hp 被根除后溃疡的复发率即下降，说明 Hp 在溃疡病发病机制中起重要作用。

4. 遗传因素 消化性溃疡的发生具有遗传因素的证据，部分患儿可以有家族史，GU 和 DU 同胞患病比一般人群分别高 1.8 倍和 2.6 倍，单卵双胎发生溃疡的一致性也较高，O 型血的人 DU 发病率较其他血型的人高；2/3 的 DU 患者家族成员血清胃蛋白酶原升高。但其家族史也与 Hp 感染的家族聚集倾向有关。

5. 其他 精神创伤、中枢神经系统病变、外伤、手术后、饮食习惯不当，如暴饮暴食、过冷、油炸食品、气候因素、对胃黏膜有刺激性的药物，如非甾体抗炎药、类固醇激素等，均可降低胃黏膜的防御能力，引起胃黏膜损伤。

继发性溃疡是由于全身疾病引起的胃、十二指肠黏膜局部损害。见于各种危重疾病所致的应激反应（参见急性胃炎病因）。

【病理】

DU 好发于球部，偶尔位于球后以下的部位，称球后溃疡。多为单发，也可多发。GU 多发生在胃窦、胃窦 - 胃体交界的小弯侧，少数可发生在胃体、幽门管内。溃疡边缘光整，底部由肉芽组织构成，覆以灰白色纤维渗出物。活动性溃疡周围黏膜常有炎症水肿。溃疡浅者累及黏膜肌层，深者达肌层甚至浆膜层，溃破血管时引起出血，穿破浆膜层时引起穿孔。十二指肠球部因黏膜充血、水肿，或因多次复发后纤维组织增生和收缩而导致球部变形，有时出现假憩室。胃和十二指肠同时有溃疡时称复合溃疡。

【临床表现】

由于溃疡在各年龄阶段的好发部位、类型和演变过程不同，临床症状和体征也有所不同，年龄越小，症状越不典型，不同年龄患者的临床表现有各自的特点。

笔记

1. 新生儿期 继发性溃疡多见,常见原发病有早产、出生窒息等缺血缺氧、败血症、低血糖、呼吸窘迫综合征和中枢神经系统疾病等。常表现急性起病,呕血、黑便。生后 2~3 天亦可发生原发性溃疡。

2. 婴儿期 继发性溃疡多见,发病急,首发症状可为消化道出血和穿孔。原发性以 GU 多见,表现为食欲差、呕吐、进食后啼哭、腹胀、生长发育迟缓,也可表现为呕血、黑便。

3. 幼儿期 GU 和 DU 发病率相等,常见进食后呕吐,间歇发作脐周及上腹部疼痛,烧灼感少见,夜间及清晨痛醒,可发生呕血、黑便甚至穿孔。

4. 学龄前及学龄期 以原发性 DU 多见,主要表现为反复发作脐周及上腹部胀痛、烧灼感,饥饿时或夜间多发。严重者可出现呕血、便血、贫血。并发穿孔时疼痛剧烈并放射至背部或左右上腹部。也有仅表现为贫血、粪便潜血试验阳性。

【并发症】

主要为出血、穿孔和幽门梗阻,常可伴发缺铁性贫血。消化道出血常常是小儿消化性溃疡的首发症状,重症可出现失血性休克。如溃疡穿孔至腹腔或邻近器官,可出现腹膜炎、胰腺炎等。如炎症和水肿较广泛,可出现急慢性梗阻。

【辅助检查】

1. 上消化道内镜检查 是诊断消化性溃疡的首选方法。内镜观察不仅能准确诊断溃疡、观察病灶大小、周围炎症的轻重、溃疡表面有无血管暴露,同时又可采集黏膜活检行病理组织学和细菌学检查,还可以在内镜下控制活动性出血。内镜下溃疡可呈圆形或椭圆形病灶,边界清楚,中央有灰白色苔状物,可分为活动期(A)、愈合期(H)和瘢痕期(S),其中每个病期又可分为 1~2 个阶段。在治疗 6~8 周后还应复查内镜检查以确定溃疡是否愈合。

2. 胃肠 X 线钡餐造影 适用于对胃镜检查有禁忌者。

(1)直接征象:发现胃和十二指肠壁龛影可确诊。

(2)间接征象:溃疡对侧切迹,十二指肠球部痉挛、畸形对本病有诊断参考价值。因儿童溃疡浅表,钡餐通过快,检出率较成人为低,且假阳性率较高,气钡双重对比造影效果较佳。

3. 幽门螺杆菌检测 见慢性胃炎部分。

【诊断和鉴别诊断】

儿童消化性溃疡的症状和体征不如成人典型,故对出现剑突下有烧灼感或饥饿痛;反复发作、进食后缓解的上腹痛,夜间及清晨症状明显;与饮食有关的呕吐;反复胃肠不适,且有溃疡病,尤其是 DU 家族史;原因不明的呕血、便血;粪便潜血试验阳性的贫血患儿等,均应警惕消化性溃疡的可能,及时进行内镜检查,尽早明确诊断。以下症状应与其他疾病鉴别:

1. 腹痛 应与肠痉挛、蛔虫症、腹内脏器感染、结石、腹型过敏性紫癜等疾病鉴别。

2. 呕血 新生儿和小婴儿呕血可见于新生儿自然出血症、食管裂孔疝等;年长儿需与肝硬化致食管静脉曲张破裂及全身出血性疾病鉴别,有时还应与咯血相鉴别。

3. 便血 消化性溃疡出血多为柏油样便,鲜红色便仅见于大量出血者。应与肠套叠、梅克尔憩室、息肉、腹型过敏性紫癜及血液病所致出血鉴别。

【治疗】

目的是缓解和消除症状,促进溃疡愈合,防止复发,并预防并发症。

1. 一般治疗 培养良好的生活习惯,饮食定时定量,避免过度疲劳及精神紧张,消除有害因素,如避免食用刺激性食物和药物。如有出血时,应积极监护治疗,以防失血性休克。应监测生命体征,如血压、心率及末梢循环。禁食,同时注意补充足够血容量。如失血严重时应及时输血。必要时可行消化道局部止血(如喷药、胃镜下硬化、电凝治疗)及全身止血。

2. 药物治疗 原则为抑制胃酸分泌和中和胃酸,强化黏膜防御能力,抗幽门螺杆菌治疗。

(1)抑制胃酸治疗:是消除侵袭因素的主要途径:① H_2 受体拮抗剂(H_2RI):可直接抑制组胺、

笔记

阻滞乙酰胆碱分泌，达到抑酸和加速溃疡愈合的目的。可用西咪替丁，每日 10~15mg/kg，分 4 次于饭前 10~30 分钟口服，或每日分 1~2 次静脉滴注；雷尼替丁，每日 3~5mg/kg，每 12 小时 1 次，或每晚 1 次口服，或每日分 2~3 次静脉滴注，疗程均为 4~8 周。法莫替丁 0.9mg/kg，睡前 1 次口服，或每日 1 次（严重者每 12 小时 1 次）静脉滴注，疗程 2~4 周。②质子泵抑制剂（PPI）：作用于胃黏膜壁细胞，降低壁细胞中的 H^+-K^+-ATP 酶活性，阻止 H^+ 从细胞浆内转移到胃腔而抑制胃酸分泌。常用奥美拉唑，剂量为每日 0.6~0.8mg/kg，清晨顿服。疗程 2~4 周。③中和胃酸的抗酸剂：起缓解症状和促进溃疡愈合的作用。常用碳酸钙、氢氧化铝、氢氧化镁等。

（2）胃黏膜保护剂：①硫糖铝：常用剂量为每日 10~25mg/kg，分 4 次口服，疗程 4~8 周。②枸橼酸铋钾：剂量为每日 6~8mg/kg，分 3 次口服，疗程 4~6 周。本药有导致神经系统不可逆损害和急性肾衰竭等副作用，长期大剂量应用时应谨慎，最好有血铋监测。③米索前列醇：即前列腺素样作用，其作用机制可能与刺激黏液和碳酸氢盐分泌，或直接保护胃黏膜上皮的完整性有关。但因其副作用临床应用较少，罕见儿科应用。

（3）抗幽门螺杆菌治疗：有 Hp 感染的消化性溃疡，需用抗菌药物治疗。临床常用的药物有枸橼酸铋钾；阿莫西林 50mg/（kg·d）；克拉霉素 15~20mg/（kg·d）；甲硝唑 20mg/（kg·d）；呋喃唑酮 5mg/（kg·d），分 3 次口服。目前多主张联合用药，以下方案可供参考：即以 PPI 为中心的"三联"药物方案：PPI+ 上述抗生素中的 2 种，持续 1~2 周；以铋剂为中心的"三联"、"四联"药物治疗方案：枸橼酸铋钾 4~6 周 +2 种抗生素（阿莫西林 4 周、克拉霉素 2 周、甲硝唑 2 周、呋喃唑酮 2 周），或同时 $+H_2RI$ 4~8 周。

3. 消化性溃疡一般不需手术治疗 但如有以下情况，应根据个体情况考虑手术治疗：①急性穿孔；②难以控制的出血，失血量大，48 小时内失血量超过血容量的 30%；③瘢痕性幽门梗阻，经胃肠减压等保守治疗 72 小时仍无改善。

第五节 先天性肥厚性幽门狭窄

先天性肥厚性幽门狭窄（congenital hypertrophic pyloric stenosis）是由于幽门环肌增生肥厚，使幽门管腔狭窄而引起的上消化道不完全梗阻性疾病。发病率约为 1/3000~1/1000，占消化道畸形的第 3 位。第一胎多见，男性多见，男女发病率之比约为 5∶1，患儿多为足月儿，未成熟儿较少见。

【病因和发病机制】

至今尚未完全清楚，一般认为与下列因素有关。

1. 遗传因素 本病为多基因遗传性疾病，父亲或母亲有本病史者，其子代发病率可高达 7% 左右；母亲有本病史的子代发病机会比父亲有本病史者为高。

2. 胃肠激素及其他生物活性物质紊乱 研究注意到，患儿幽门环肌中的脑啡肽、P 物质和血管活性肠肽有不同程度的减少；患儿血清胃泌素、前列腺素水平增高；使用外源性前列腺素 E 维持动脉导管开放时容易发生幽门狭窄；患儿幽门组织一氧化氮合酶减少等。

3. 先天性幽门肌层发育异常 在胚胎 4~6 周幽门发育过程中，肌肉发育过度，致使幽门肌，尤其是环肌肥厚而致梗阻。

【病理】

幽门肌全层增生肥厚，以环肌更为明显。幽门明显增大，呈橄榄形，颜色苍白，表面光滑，质地如硬橡皮。肿块随日龄而逐渐增大。肥厚的肌层渐向胃壁移行，胃窦部界限不明显，十二指肠端则界限分明，肥厚组织突然终止于十二指肠始端，因胃强烈蠕动，使幽门管部分被推入十二指肠，使十二指肠黏膜反折呈子宫颈样。幽门管腔狭窄造成食物潴留致使胃扩大、胃壁增厚，黏膜充血、水肿，可有炎症和溃疡。

笔记

【临床表现】

典型症状和体征为无胆汁的喷射性呕吐、胃蠕动波和右上腹肿块。

1. 呕吐　为本病的主要症状，一般在出生后2~4周，少数于生后1周发病，也有迟至生后2~3个月发病。开始为溢乳，逐日加重呈喷射性呕吐，几乎每次喂奶后均吐，多于喂奶后不到半小时即吐，自口鼻涌出。吐出物为带凝块的奶汁，不含胆汁，少数患儿因呕吐频繁，使胃黏膜毛细血管破裂出血，吐出物可含咖啡样物或血。患儿食欲旺盛，呕吐后即饥饿欲食。呕吐严重时，大部分食物被吐出，致使大便次数减少和少尿。

2. 胃蠕动波　常见，但非特有体征。蠕动波从左季肋下向右上腹部移动，到幽门即消失。在喂奶时或呕吐前容易见到，轻拍上腹部常可引出。

3. 右上腹肿块　为本病特有体征，具有诊断意义，临床检出率可达60%~80%。用指端在右季肋下腹直肌外缘处轻轻向深部按扪，可触到橄榄形、质较硬的肿块，可以移动。

4. 黄疸　约1%~2%的患儿伴有黄疸，非结合胆红素增高，手术后数日即消失。原因不明，可能与饥饿和肝功能不成熟，葡萄糖醛酸基转移酶活性不足，以及大便排出少，胆红素肝肠循环增加有关。

5. 消瘦、脱水及电解质紊乱　因反复呕吐，营养物质及水摄入不足，并有H^+和Cl^-的大量丢失，患儿体重不增或下降，逐渐出现营养不良、脱水、低氯性碱中毒等，晚期脱水加重，组织缺氧，产生乳酸血症、低钾血症；肾功能损害时，可合并代谢性酸中毒。

【辅助检查】

1. 腹部B超检查　为首选的无创检查，可发现幽门肥厚肌层为一环形低回声区，相应的黏膜层为高密度回声，并可测量肥厚肌层的厚度、幽门直径和幽门管长度，如果幽门肌厚度≥4mm、幽门管直径≥13mm、幽门管长度≥17mm，即可诊断为本病。

2. X线钡餐检查　透视下可见胃扩张，钡剂通过幽门排出时间延长，胃排空时间延长。仔细观察可见幽门管延长，向头侧弯曲，幽门胃窦呈鸟嘴状改变，管腔狭窄如线状，十二指肠球部压迹呈"蕈征"、"双肩征"等为诊断本病特有的X线征象。

【诊断和鉴别诊断】

凡具有典型的呕吐病史者，生后2~4周出现，无胆汁的喷射性呕吐，进行性加重，吐后觅食，应疑及本病。若于右上腹部扪及橄榄状肿块，即可确诊。对疑似病例应与下列情况鉴别。

1. 喂养不当　喂奶过多、过急，或人工喂养时将奶瓶内气体吸入胃内，或喂奶后体位放置不当等，均为新生儿呕吐的常见原因。如系喂养不当引起的呕吐，应防止喂奶过多、过急，食后抱起婴儿，轻拍后背使积存在胃内的气体排出，呕吐即可停止。食物过敏亦可造成患儿反复呕吐，并可伴有腹泻和便血，回避过敏原后可缓解。

2. 幽门痉挛　与本病临床症状相似，但多在生后即出现间歇性不规则呕吐，非喷射性，量不多，无进行性加重，偶见胃蠕动波，但右上腹摸不到肿块。一般状况较好，无明显脱水及营养不良，B超检查幽门肌层不肥厚，用阿托品、氯丙嗪等解痉镇静剂治疗效果良好。

3. 胃食管反流　呕吐为非喷射性，上腹无蠕动波，无右上腹橄榄样肿块。采用体位疗法和稠厚食物饮食疗法可减轻呕吐。X线钡餐检查、食管24小时pH监测等可协助确诊。

4. 胃扭转　生后数周内出现呕吐，移动体位时呕吐加剧。X线钡餐检查可见：①食管与胃黏膜有交叉现象；②胃大弯位于小弯之上；③幽门窦的位置高于十二指肠球部；④双胃泡、双液平面；⑤食管腹段延长，且开口于胃下方。胃镜检查亦可达到诊断和治疗（胃镜下整复）的目的。

5. 其他先天性消化道畸形　如幽门前瓣膜、环状胰腺、肠旋转不良及肠梗阻型胎粪性腹膜炎等。根据畸形所造成的消化道梗阻程度的不同，症状出现早晚不一。一般于生后不久出现呕吐，同时排便减少或消失。幽门前瓣膜患者呕吐性状与肥厚性幽门狭窄相似，但无腹部肿块及特征性X线表现。后三种疾病腹部平片显示胃及十二指肠不同程度扩张，表现为"双气泡"或"三

笔记

气泡"等十二指肠梗阻的影像，环状胰腺时十二指肠降段呈现内陷、线形狭窄或节段性缩窄。肠旋转不良时钡剂灌肠可显示出结肠框及回盲部充满钡剂，位于右上腹部或上腹中部。肠梗阻型胎粪性腹膜炎可见腹腔钙化斑。

【治疗】

确诊后应及早纠正营养状态，并进行幽门肌切开术，手术方法简便，效果良好。

第六节 肠 套 叠

肠套叠（intussusception）系指部分肠管及其肠系膜套入邻近肠腔所致的一种肠梗阻，是婴幼儿时期常见的急腹症之一，是3个月至6岁期间引起肠梗阻的最常见原因。本病60%的患儿年龄在1岁以内，但新生儿罕见。80%的患儿年龄在2岁以内，男孩发病率多于女孩，约为4：1。健康肥胖儿多见，发病季节与胃肠道病毒感染流行相一致，以春季多见。常伴发于胃肠炎和上呼吸道感染。

【病因和发病机制】

肠套叠分原发和继发两种。95%为原发性，多见于婴幼儿，婴儿回盲部系膜尚未完全固定、活动度较大是容易发生肠套叠的结构上因素。5%继发性病例多为年长儿，发生肠套叠的肠管多有明显的器质性原因，如梅克尔憩室翻入回肠腔内，成为肠套叠的起点。肠息肉、肠肿瘤、肠重复畸形、腹型紫癜致肠壁肿胀增厚等均可牵引肠壁发生肠套叠。

有些促发因素可导致肠蠕动的节律发生紊乱，从而诱发肠套叠，如饮食改变、病毒感染及腹泻等。有研究表明病毒感染可引起末段回肠集合淋巴结增生，局部肠壁增厚，甚至凸入肠腔，构成套叠起点，加之肠道受病毒感染后蠕动增强而导致肠套叠。

【病理】

肠套叠一般是顺行的，即多为近端肠管套入远端肠腔内，极少数是逆行的。依据其套入部位不同分为：①回盲型：回盲瓣是肠套叠头部，带领回肠末端进入升结肠，盲肠、阑尾也随着翻入结肠内，此型最常见，约占总数的50%~60%；②回结型：回肠从距回盲瓣几厘米处起套入回肠最末端，穿过回盲瓣进入结肠，约占30%；③回回结型：回肠先套入远端回肠内，然后整个再套入结肠内，约占10%；④小肠型：小肠套入小肠，少见；⑤结肠型：结肠套入结肠，少见；⑥多发型：回结肠套叠和小肠套叠合并存在。

肠套叠一旦形成，仅有很少部分的小肠套叠可以自行复位（暂时性小肠套叠），而对于套入结肠的或复套的一般不能自行复位，由于鞘层肠管持续痉挛，致使套入部肠管发生循环障碍，初期静脉回流受阻，组织充血、水肿、静脉曲张。黏膜细胞分泌大量黏液，进入肠腔内，与血液及粪质混合成果酱样胶冻状排出。肠壁水肿、静脉回流障碍加重，使动脉受累，供血不足，导致肠壁坏死并出现全身中毒症状，严重者可并发肠穿孔和腹膜炎。

【临床表现】

1. 急性肠套叠

（1）腹痛：腹痛为阵发性规律性发作，表现为突然发作剧烈的阵发性绞痛，患儿哭闹不安、屈膝缩腹、面色苍白，持续数分钟或更长时间后腹痛缓解，安静或入睡，间歇10~20分钟后伴随肠蠕动出现又反复发作。阵发性腹痛系由于肠系膜受牵拉和套叠鞘部强烈收缩所致。

（2）呕吐：为早期症状，初为反射性，含乳块和食物残渣，后可含胆汁，晚期可吐粪便样液体，说明有肠管梗阻。

（3）血便：为重要症状。出现症状的最初几小时大便可正常，以后大便少或无便。约85%的病例在发病后6~12小时排出果酱样黏液血便，或直肠指检时发现血便。

（4）腹部包块：多数病例在右上腹季肋下可触及有轻微触痛的套叠肿块，呈腊肠样，光滑不

笔记

太软，稍可移动。晚期病例发生肠坏死或腹膜炎时，出现腹胀、腹腔积液、腹肌紧张和压痛，不易扪及肿块，有时腹部扪诊和直肠指检双合检查可触及肿块。

(5) 全身情况：患儿在早期一般情况尚好，体温正常，无全身中毒症状。随着病程延长，病情加重，并发肠坏死或腹膜炎时，全身情况恶化，常有严重脱水、高热、嗜睡、昏迷及休克等中毒症状。

2. 慢性肠套叠 年龄越大，发病过程越缓慢。主要表现为阵发性腹痛，腹痛时上腹或脐周可触及肿块，不痛时腹部平坦、柔软、无包块，病程有时长达十余日。由于年长儿肠腔较宽阔，可无梗阻现象，肠管亦不易坏死。呕吐少见，便血发生也较晚。

【辅助检查】

1. 腹部B超检查 在套叠部位横断扫描可见"同心圆"或"靶环状"肿块图像，纵断扫描可见"套筒征"。

2. B超监视下水压灌肠 经肛门插入Foley管并将气囊充气20~40ml。将"T"形管一端接Foley管，侧管接血压计监测注水压力，另一端为注水口，注入37~40℃等渗盐水匀速推入肠内，可见靶环状块影退至回盲部，"半岛征"由大到小，最后消失，B超下可见"同心圆"或"套筒征"消失，回盲瓣呈"蟹爪样"运动，小肠进水，呈"蜂窝状"扩张，诊断治疗同时完成。

3. 空气灌肠 由肛门注入气体，在X线透视下可见杯口阴影，能清楚看见套叠头的块影，并可同时进行复位治疗。

4. 钡剂灌肠 可见套叠部位充盈缺损和钡剂前端的杯口影，以及钡剂进入鞘部与套入部之间呈现的线条状或弹簧状阴影。只用于慢性肠套叠疑难病例。

【诊断和鉴别诊断】

凡健康婴幼儿突然发生阵发性腹痛或阵发性规律性哭闹、呕吐、便血和腹部扪及腊肠样肿块时可确诊。肠套叠早期在未排出血便前应做直肠指检。诊断本病时应与下列疾病鉴别。

1. 细菌性痢疾 夏季发病多。大便次数多，含黏液、脓血，里急后重，多伴有高热等感染中毒症状。粪便检查可见成堆脓细胞，细菌培养阳性。但必须注意菌痢偶尔亦可引起肠套叠，两种疾病可同时存在或肠套叠继发于菌痢后。

2. 梅克尔憩室出血 大量血便，常为无痛性，亦可并发肠套叠。

3. 过敏性紫癜 有阵发性腹痛，呕吐、便血，由于肠管有水肿、出血、增厚，有时左右下腹可触及肿块，但绝大多数患儿有出血性皮疹、关节肿痛，部分病例有蛋白尿或血尿。该病由于肠功能紊乱和肠壁肿胀，也可并发肠套叠。

【治疗】

急性肠套叠是一种危及生命的急症，其复位是紧急的治疗措施，一旦确诊需立即进行。

1. 非手术疗法

(1) 灌肠疗法的适应证：肠套叠在48小时内，全身情况良好，腹部不胀，无明显脱水及电解质紊乱。

(2) 禁忌证：①病程已超过48小时，全身情况差，如有脱水、精神萎靡、高热、休克等症状者，对3个月以下婴儿尤应注意；②高度腹胀、腹膜刺激征，X线腹部平片可见多数液平面者；③套叠头部已达脾曲，肿物硬而且张力大者；④多次复发疑有器质性病变者；⑤小肠型肠套叠。

(3) 方法：包括：①B超监视下水压灌肠；②空气灌肠；③钡剂灌肠复位。

(4) 灌肠复位成功的表现：①拔出肛管后排出大量带臭味的黏液血便和黄色粪水；②患儿很快入睡，不再哭闹及呕吐；③腹部平软，触不到原有的包块；④灌肠复位后给予0.5~1g活性炭口服，6~8小时后应有炭末排出，表示复位成功。

2. 手术治疗 肠套叠超过48~72小时，或虽时间不长但病情严重疑有肠坏死或穿孔者，以及小肠型肠套叠均需手术治疗。根据患儿全身情况及套叠肠管的病理变化选择进行肠套叠复

笔记

位、肠切除吻合术或肠造瘘术等。

5%~8% 的患儿可有肠套叠复发。灌肠复位比手术复位的复发率高。

第七节 先天性巨结肠

先天性巨结肠(congenital megacolon)又称先天性无神经节细胞症(aganglionosis)或赫什朋病(Hirschsprung disease,HD),是由于直肠或结肠远端的肠管持续痉挛,粪便淤滞在近端结肠,使该肠管肥厚、扩张。本病是婴儿常见的先天性肠道畸形,发病率为 1/5000~1/2000,仅次于肛门直肠畸形,居先天性消化道畸形的第 2 位,男女之比为 3~4 : 1,有遗传倾向。

【病因和病理生理】

目前认为该病发生是多基因遗传和环境因素共同作用的结果。基本病理变化是痉挛段肠管肠壁肌间和黏膜下神经丛内缺乏神经节细胞,无髓鞘的副交感神经纤维数量增加,形态增粗、增大,紧密交织成束;扩张段肠管肌层肥厚,黏膜炎症,可伴有小溃疡,肠壁肌间和黏膜下神经节细胞正常。

在形态学上可分为痉挛段、移行段和扩张段三部分。除形成巨结肠外,其他病理生理变化有排便反射消失等。根据病变肠管痉挛段的长度,本病可分为:①常见型(约占 85%);②短段型(10% 左右);③长段型(4% 左右);④全结肠型(1% 左右);⑤全胃肠型(罕见)。

【临床表现】

1. 胎便排出延缓、顽固性便秘和腹胀 患儿生后 24~48 小时内多无胎便或仅有少量胎便排出,可于生后 2~3 天出现低位肠梗阻症状。以后即有顽固性便秘,3~7 天甚至 1~2 周排便 1 次。严重者发展成不灌肠不排便。痉挛段越长,出现便秘的时间越早、越严重。腹胀逐渐加重,腹壁紧张发亮,有静脉扩张,可见肠型及蠕动波,肠鸣音增强,膈肌上升可以引起呼吸困难。

2. 呕吐、营养不良和发育迟缓 由于功能性肠梗阻,可出现呕吐,量不多,呕吐物含少量胆汁,严重者可见粪样液,加上长期腹胀,便秘使患儿食欲下降,营养物质吸收障碍,致发育迟缓、消瘦、贫血或有低蛋白血症伴水肿。

3. 直肠指检 直肠壶腹部空虚,拔指后由于近端肠管内积存大量粪便,可排出恶臭气体及大便。

【并发症】

1. 小肠结肠炎 为本病的常见并发症,可见于任何年龄,尤其是新生儿。由于远端肠梗阻使结肠高度扩张,肠腔内压增高导致肠黏膜缺血,同时降低了黏膜的屏障作用,使粪便的代谢产物、细菌、毒素进入血液循环,患儿出现高热、高度腹胀、呕吐、排出恶臭并带血的稀便。肠黏膜缺血处可产生水肿、溃疡,引起血便及肠穿孔。重者炎症侵犯肌层,出现浆膜充血、水肿、增厚,导致渗出性腹膜炎。由于吐泻及扩张肠管内大量肠液的积存,迅速出现脱水和酸中毒,死亡率极高。

2. 肠穿孔 多见于新生儿,常见的穿孔部位为乙状结肠和盲肠。

3. 继发感染 如败血症、肺炎等。

【辅助检查】

1. X 线检查 一般可确定诊断。①腹部立位平片:多显示低位不完全性肠梗阻,近端结肠扩张,盆腔无气体或少量气体。②钡剂灌肠检查:其诊断率在 90% 左右,可显示典型的痉挛段、移行段和扩张段,呈"漏斗状"改变,痉挛段及其上方的扩张肠管,排钡功能差,若黏膜皱襞变粗(锯齿状变化),提示伴有小肠结肠炎。

2. 直肠、肛门测压检查 测定直肠、肛门内外括约肌的反射性压力变化,患儿内括约肌反射性松弛过程消失,直肠肛门抑制反射阴性。2 周内新生儿可出现假阴性,故不适用

笔记

3. **直肠黏膜活检**　HE 染色判断神经节细胞的有无，组化法测定患儿痉挛段肠管乙酰胆碱含量和胆碱酯酶活性，患儿两者均较正常儿高出 5~6 倍，但对新生儿诊断率较低；还可用免疫组化法检测神经元特异性烯醇化酶等。

4. **直肠肌层活检**　从直肠壁取全层肠壁组织活检，计数神经节细胞数量。患儿缺乏神经节细胞，而无髓鞘的神经纤维数量增加，形态增粗、增大。

5. **肌电图检查**　患儿直肠和乙状结肠远端的肌电图波形低矮，频率低，不规则，波峰消失。

【诊断和鉴别诊断】

凡新生儿生后胎粪排出延迟或不排胎粪，伴有腹胀、呕吐应考虑本病。婴幼儿有长期便秘史和腹胀等体征者即应进行特殊检查。本病应与以下疾病相鉴别：

1. **新生儿期**

(1) 胎粪塞综合征（胎粪便秘）：由于胎粪浓缩稠厚，可出现一过性低位肠梗阻症状，经灌肠排出胎粪后，即可正常排便且不再复发。

(2) 先天性肠闭锁：新生儿回肠或结肠闭锁，表现为低位肠梗阻症状，直肠指检仅见少量灰白色胶冻样便，用盐水灌肠亦不能排便。腹部直立位平片可见整个下腹部无气，钡剂灌肠 X 线造影可明确诊断。

(3) 新生儿坏死性小肠结肠炎：与先天性巨结肠伴发小肠结肠炎很难鉴别。本病多为早产儿，围生期多有窒息、缺氧、感染、休克的病史，且有便血。X 线平片示肠壁有气囊肿和（或）门静脉积气。

2. **婴儿和儿童期**

(1) 继发性巨结肠：肛门、直肠末端有器质性病变，如先天性肛门狭窄、术后瘢痕狭窄或直肠外肿瘤压迫等，使排便不畅，粪便滞留，结肠继发扩张。经肛诊可以确诊。

(2) 特发性巨结肠：该病与排便训练不当有关，特点是患儿直、结肠有正常的神经节细胞。表现为无新生儿期便秘史，2~3 岁出现症状，慢性便秘常伴肛门污便，便前常有腹痛。肛诊感觉除直肠扩张积便外，一般触不到痉挛段，直肠肛门测压有正常阳性反射。

(3) 功能性便秘：是一种原因不明的慢性便秘，分为慢传输型、出口梗阻型及混合型。表现为排便次数少、排便费力、粪质较硬或呈球状、排便不尽感，有时需借助人工方式（手抠）来协助排便。诊断需排除器质性疾病。

【治疗】

应进行根治手术切除无神经节细胞肠段和部分扩张结肠。先天性巨结肠许多并发症发生在生后 2 个月内，故要特别重视此期间的治疗。

1. **保守治疗**　①口服缓泻剂、润滑剂，帮助排便；②使用开塞露、扩肛等刺激括约肌，诱发排便；③灌肠：肛管插入深度要超过狭窄段，每日一次注入生理盐水，揉腹后使灌肠水与粪水排出，反复数次，逐渐使积存的粪便排出。

2. **手术治疗**　包括结肠造瘘术和根治术。凡合并小肠结肠炎不能控制者，合并营养不良、高热、贫血、腹胀、不能耐受根治术者，或保守治疗无效、腹胀明显影响呼吸者，均应及时行结肠造瘘术。现多主张早期进行根治手术，一般认为体重在 3kg 以上，周身情况良好即可行根治术。

第八节　腹　泻　病

腹泻病（diarrhea），是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的消化道综合征。是我国婴幼儿最常见的疾病之一。6 个月至 2 岁婴幼儿发病率高，1 岁以内约占半数，是造成儿童营养不良、生长发育障碍甚至死亡的主要原因之一。

婴幼儿容易患腹泻病，主要与下列易感因素有关。

笔记

1. 消化系统发育尚未成熟,胃酸和消化酶分泌少,酶活力偏低,不能适应食物质和量的较大变化。婴幼儿水代谢旺盛,婴儿每日水的交换量为细胞外液量的1/2,而成人仅为1/7,对缺水的耐受力差,一旦失水容易发生体液紊乱。婴儿时期神经调节、内分泌、循环、肝功能、肾功能发育不成熟,容易发生消化道功能紊乱。

2. 生长发育快,所需营养物质相对较多,且婴儿食物以液体为主,入量较多,胃肠道负担重。

3. 机体防御功能差 ①婴儿胃酸偏低,胃排空较快,对进入胃内的细菌杀灭能力较弱;②血清免疫球蛋白(尤其是IgM、IgA)和胃肠道分泌型IgA(SIgA)均较低。肠黏膜的免疫防御反应及口服耐受(oral tolerance)机制均不完善。

4. 肠道菌群失调 正常肠道菌群(normal intestind microflora)对入侵的致病微生物有拮抗作用,新生儿生后尚未建立正常肠道菌群、改变饮食使肠道内环境改变,或滥用广谱抗生素,均可使肠道正常菌群平衡失调而患肠道感染。同时,维生素K的合成有赖于肠道正常菌群的参与,故小婴儿肠道菌群失调时除易患腹泻外,还可有呕吐或大便中带血。

5. 人工喂养 母乳中含有大量体液因子(SIgA、乳铁蛋白)、巨噬细胞和粒细胞、溶菌酶、溶酶体等,有很强的抗肠道感染作用。家畜乳中虽有某些上述成分,但在加热过程中被破坏,而且人工喂养的食物和食具易受污染,故人工喂养儿肠道感染发生率明显高于母乳喂养儿。

【病因】

引起婴幼儿腹泻病的病因分为感染性及非感染性原因。

1. 感染因素 肠道内感染可由病毒、细菌、真菌、寄生虫引起,以前两者多见,尤其是病毒。

(1) 病毒感染:寒冷季节的婴幼儿腹泻80%由病毒感染引起。病毒性肠炎主要病原为轮状病毒(rotavirus,RV),属于呼肠病毒科RV属;杯状病毒(calicivirus)科的诺如病毒属(norovirus)和札如病毒属(sapovirus);星状病毒(astrovirus);肠道腺病毒(enteric adenovirus)等。其他肠道病毒包括柯萨奇病毒(coxsackievirus)、埃可病毒(echo virus);冠状病毒(coronavirus)科的环曲病毒(torovirus)等。近年来一些与急性胃肠炎相关的病毒在腹泻病患者的粪便标本中被检出,如人博卡病毒(human bocavirus,HBoV)、Aichi病毒等。

(2) 细菌感染(本节中不包括法定传染病)

1) 致腹泻大肠埃希菌:根据引起腹泻的大肠埃希菌不同致病毒性和发病机制,已知菌株可分为5大组。①致病性大肠埃希菌(enteropathogenic E.coli,EPEC):为最早发现的致腹泻大肠埃希菌。EPEC侵入肠道后,黏附在肠黏膜上皮细胞,引起肠黏膜微绒毛破坏,皱襞萎缩、变平,黏膜充血、水肿而致腹泻,可累及全肠道。②产毒性大肠埃希菌(enterotoxigenic E.coli,ETEC):可黏附在小肠上皮刷状缘,在细胞外繁殖,产生不耐热肠毒素(labile toxin,LT)和耐热肠毒素(stable toxin,ST)而引起腹泻。③侵袭性大肠埃希菌(enteroinvasive E.coli,EIEC):可直接侵入肠黏膜引起炎症反应,也可黏附和侵入结肠黏膜,导致肠上皮细胞炎症和坏死,引起痢疾样腹泻。该菌与志贺菌相似,两者O抗原有交叉反应。④出血性大肠埃希菌(enterohemorrhagic E.coli,EGEC):黏附于结肠产生与志贺杆菌相似的肠毒素(vero毒素),引起肠黏膜坏死和肠液分泌,致出血性肠炎。⑤黏附-集聚性大肠埃希菌(enteroadherent-aggregative E.coli,EAEC):以集聚方式黏附于下段小肠和结肠黏膜致病,不产生肠毒素,亦不引起组织损伤。

2) 空肠弯曲菌(campylobacter jejuni):与肠炎有关的弯曲菌有空肠型、结肠型和胎儿亚型3种,95%~99%的弯曲菌肠炎是由胎儿弯曲菌空肠亚种(简称空肠弯曲菌)所致。致病菌直接侵入空肠、回肠和结肠黏膜,引起侵袭性腹泻。某些菌株亦能产生肠毒素。

3) 耶尔森菌(Yersinia):除侵袭小肠、结肠黏膜外,还可产生肠毒素,引起侵袭性和分泌性腹泻。

4) 其他:沙门菌(salmonella)(主要为鼠伤寒和其他非伤寒、副伤寒沙门菌)、嗜水气单胞菌(aeromonas hydrophila)、难辨梭状芽胞杆菌(clostridium difficile)、金黄色葡萄球菌(staphylococcal aureus)、铜绿假单胞菌(bacillus pyocyaneus)、变形杆菌(bacillus proteus)等均可引起腹泻。

笔记

(3) 真菌：致腹泻的真菌有念珠菌、曲霉菌、毛霉，婴儿以白念珠菌(candida albicans)性肠炎多见。

(4) 寄生虫：常见为蓝氏贾第鞭毛虫、阿米巴原虫和隐孢子虫等。

(5) 肠道外感染：有时亦可产生腹泻症状，如患中耳炎、上呼吸道感染、肺炎、泌尿系感染、皮肤感染或急性传染病时，可由于发热、感染原释放的毒素；抗生素治疗；直肠局部激惹(如膀胱炎、阑尾周围脓肿等)作用而并发腹泻。有时病原体(主要是病毒)可同时感染肠道。

(6) 使用抗生素引起的腹泻：除了一些抗生素可降低碳水化合物的转运和乳糖酶水平之外，肠道外感染时长期、大量地使用广谱抗生素可引起肠道菌群紊乱，肠道正常菌群减少，耐药性金黄色葡萄球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌、难辨梭状芽胞杆菌或白念珠菌等可大量繁殖，引起药物较难控制的肠炎，称为抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea，AAD)。

2. 非感染因素

(1) 饮食因素：①喂养不当可引起腹泻，多为人工喂养儿，原因为喂养不定时，饮食量不当，突然改变食物品种，过早喂给大量淀粉类或脂肪类食品；母乳喂养过早添加辅食；果汁，特别是含高果糖或山梨醇的果汁，可产生高渗性腹泻；肠道刺激物(调料、富含纤维素的食物)也可引起腹泻。②过敏性腹泻，如对牛奶蛋白、大豆蛋白等过敏而引起腹泻。③原发性或继发性双糖酶(主要为乳糖酶)缺乏或活性降低，肠道对糖的消化吸收不良而引起腹泻。

(2) 气候因素：气候突然变化、腹部受凉，使肠蠕动增加；天气过热，消化液分泌减少或由于口渴饮奶过多等都可能诱发消化功能紊乱致腹泻。

【发病机制】

导致腹泻的机制有：①肠腔内存在大量不能吸收的具有渗透活性的物质——"渗透性"腹泻；②肠腔内电解质分泌过多——"分泌性"腹泻；③炎症所致的液体大量渗出——"渗出性"腹泻；④肠道蠕动功能异常——"肠道功能异常性"腹泻等。但在临床上不少腹泻并非由某种单一机制引起，而是在多种机制共同作用下发生的。

1. 感染性腹泻　病原微生物多随污染的食物或饮水进入消化道，亦可通过污染的日用品、手、玩具或带菌者传播。病原微生物能否引起肠道感染取决于宿主防御功能的强弱、感染病原微生物的量及毒力大小。

(1) 病毒性肠炎：各种病毒侵入肠道后，在小肠绒毛顶端的柱状上皮细胞上复制，使细胞发生空泡变性和坏死，其微绒毛肿胀、排列紊乱和变短，受累的肠黏膜上皮细胞脱落，遗留不规则的裸露病变，致使小肠黏膜重吸收水分和电解质的能力受损，肠液在肠腔内大量积聚而引起腹泻。同时，发生病变的肠黏膜细胞分泌双糖酶不足且活性降低，使食物中糖类消化不全而积滞在肠腔内，并被细菌分解成小分子的短链有机酸，使肠液的渗透压增高。微绒毛破坏亦造成载体减少，上皮细胞钠转运功能障碍，水和电解质进一步丧失(图11-1)。新近的研究表明，轮状病毒的非结构蛋白4(NSP4)亦与发病机制关系密切。NSP4是具有多种功能的液体分泌诱导剂，可以通过以下方式发挥作用：作用于固有层细胞，激活 Cl^- 分泌和水的外流；改变上皮细胞的完整性，从而影响细胞膜的通透性；本身可能形成一个通道或是激活一种潜在的 Ca^{2+} 激活通道，导致分泌增加；通过旁分泌效应作用于未感染的细胞，扩大了被感染的黏膜上皮细胞的感染效应；直接作用于肠道神经系统(ENS)，产生类似于霍乱毒素引起的腹泻。

(2) 细菌性肠炎：肠道感染的病原菌不同，发病机制亦不同。

1) 肠毒素性肠炎：各种产生肠毒素的细菌可引起分泌性腹泻，如霍乱弧菌、产肠毒素性大肠埃希菌等，如图11-2所示。病原体侵入肠道后，一般仅在肠腔内繁殖，黏附在肠上皮细胞刷状缘，不侵入肠黏膜。细菌在肠腔释放2种肠毒素，即不耐热肠毒素(LT)和耐热肠毒素(ST)，LT与小肠上皮细胞膜上的受体结合后激活腺苷酸环化酶，致使三磷酸腺苷(ATP)转变为环磷酸腺苷(cAMP)，cAMP增多后即抑制小肠绒毛上皮细胞吸收 Na^+、Cl^- 和水，并促进肠腺分泌 Cl^-；ST则

笔记

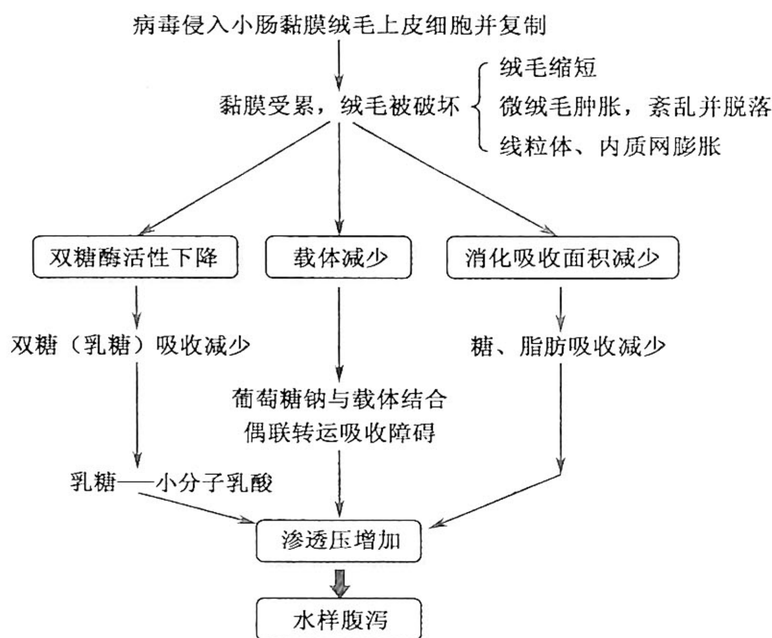


图 11-1 病毒性肠炎的发病机制

通过激活鸟苷酸环化酶，使三磷酸鸟苷（GTP）转变为环磷酸鸟苷（cGMP），cGMP 增多后亦使肠上皮细胞减少 Na^+ 和水的吸收，促进 Cl^- 分泌。两者均使小肠液总量增多，超过结肠的吸收限度而发生腹泻，排出大量水样便，导致患儿脱水和电解质紊乱。

2）侵袭性肠炎：各种侵袭性细菌感染可引起渗出性腹泻，如志贺菌属、沙门菌属、侵袭性大肠埃希菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌和金黄色葡萄球菌等均可直接侵袭小肠或结肠肠壁，使黏膜充血、水肿，炎症细胞浸润，引起渗出和溃疡等病变。此时可排出含有大量白细胞和红细胞的菌痢样粪便，并出现全身中毒症状。结肠由于炎症病变而不能充分吸收来自小肠的液体，并且某些致病菌还会产生肠毒素，亦可发生水样腹泻。

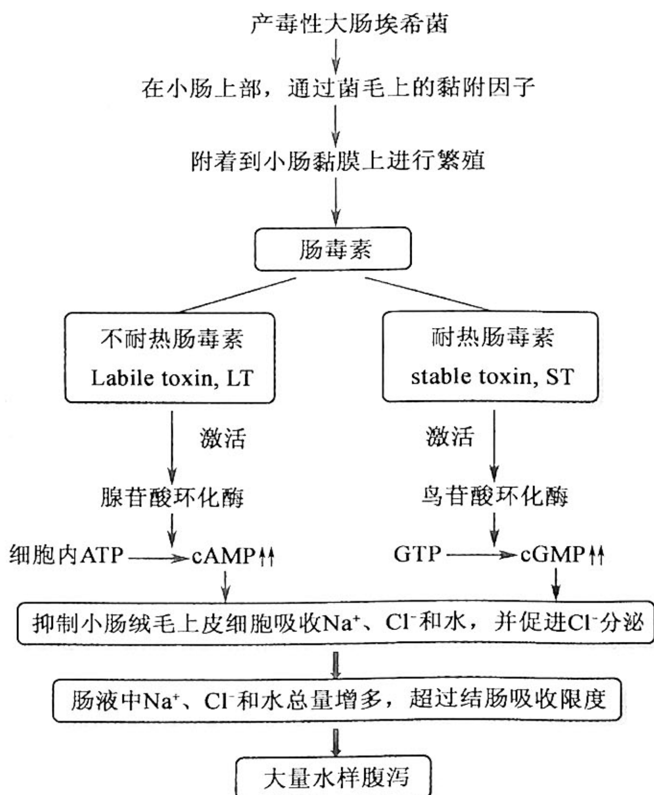


图 11-2 肠毒素引起的肠炎发病机制——以产毒性大肠埃希菌为例

2. 非感染性腹泻 主要是由饮食不当引起，如图 11-3 所示。当进食过量或食物成分不恰当时，食物不能被充分消化和吸收而积滞在小肠上部，使肠腔内酸度降低，有利于肠道下部的细菌上移和繁殖；食物发酵和腐败，分解产生的短链有机酸使肠腔内渗透压增高，腐败性毒性产物刺激肠壁，使肠蠕动增加，导致腹泻，进而发生脱水和电解质紊乱。

【临床表现】

不同病因引起的腹泻常各具临床特点和不同临床过程。故在临床诊断中常包括病程、严重

笔记

程度及可能的病原。连续病程在2周以内的腹泻为急性腹泻，病程2周至2个月为迁延性腹泻，慢性腹泻的病程为2个月以上。国外学者亦有将病程持续2周以上的腹泻统称为慢性腹泻，或难治性腹泻。

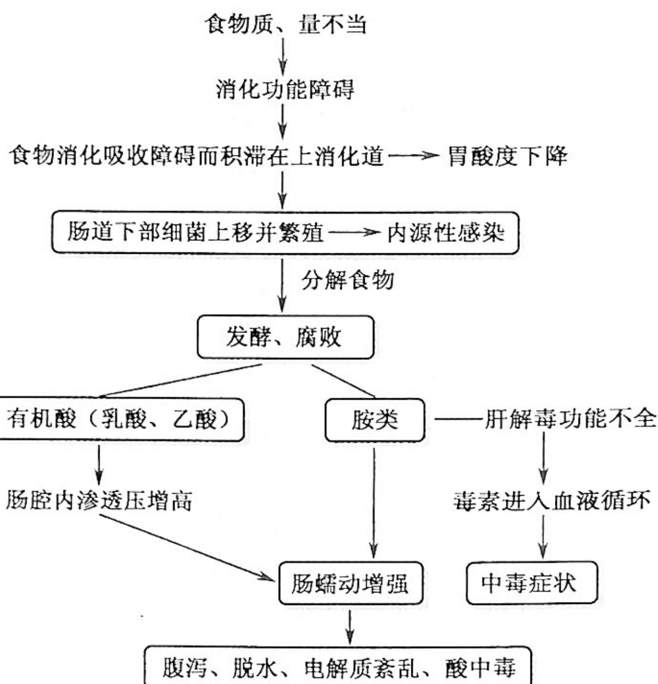


图11-3　饮食不当引起腹泻的发生机制

1. 急性腹泻

(1) 腹泻的共同临床表现

1) 轻型：常由饮食因素及肠道外感染引起。起病可急可缓，以胃肠道症状为主，表现为食欲不振，偶有溢乳或呕吐，大便次数增多，但每次大便量不多，稀薄或带水，呈黄色或黄绿色，有酸味，常见白色或黄白色奶瓣和泡沫。无脱水及全身中毒症状，多在数日内痊愈。

2) 重型：多由肠道内感染引起。常急性起病，也可由轻型逐渐加重、转变而来，除有较重的胃肠道症状外，还有较明显的脱水、电解质紊乱和全身感染中毒症状，如发热或体温不升、精神烦躁或萎靡、嗜睡、面色苍白、意识模糊甚至昏迷、休克。

胃肠道症状包括食欲低下，常有呕吐，严重者可吐咖啡色液体；腹泻频繁，大便每日十余次至数十次，多为黄色水样或蛋花样便，含有少量黏液，少数患儿也可有少量血便。

水、电解质及酸碱平衡紊乱：由于吐泻丢失体液和摄入量不足，使体液总量，尤其是细胞外液量减少，导致不同程度(轻、中、重)的脱水。由于腹泻患儿丧失的水和电解质的比例不尽相同，可造成等渗、低渗或高渗性脱水，以前两者多见。出现眼窝、囟门凹陷，尿少、泪少，皮肤黏膜干燥、弹性下降，甚至血容量不足引起的末梢循环改变，见第四章第三节内容及图11-4。

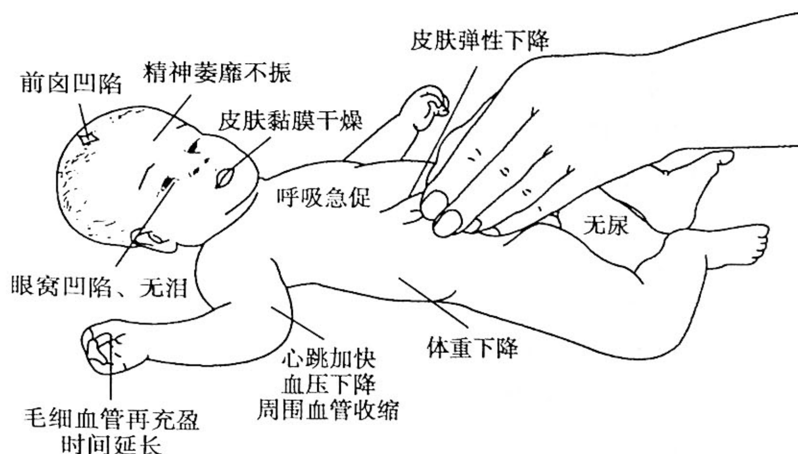


图11-4　婴幼儿脱水时的特征性症状、体征

重型腹泻病时常出现代谢性酸中毒、低钾血症等离子紊乱，见第四章第三节有关内容。腹泻伴代谢性酸中毒的发生原因有：①腹泻丢失大量碱性物质。②进食少，肠吸收不良，热能不足，使机体得不到正常能量供应，导致脂肪分解增加，产生大量酮体。③脱水时血容量减少，血液浓缩，使血流缓慢，组织缺氧导致无氧酵解增多而使乳酸堆积。④脱水使肾血流量亦不足，其排酸、

笔记

保钠功能低下，使酸性代谢产物滞留在体内。患儿可出现精神不振、唇红、呼吸深大、呼出气凉而有丙酮味等症状，但小婴儿症状可不典型。在腹泻脱水合并代谢性酸中毒时，虽然体内钾含量降低，由于血液浓缩，酸中毒时钾由细胞内向细胞外转移，尿少而致钾排出量减少等原因可使体内钾总量减少，但血清钾多数正常。随着脱水、酸中毒被纠正、排尿后钾排出增加、大便继续失钾以及输入葡萄糖合成糖原时使钾从细胞外进入细胞内等，血钾迅速下降，出现不同程度的缺钾症状，如精神不振、无力、腹胀、心律失常、碱中毒等。

腹泻病时还可合并低钙血症和低镁血症：腹泻患儿进食少，吸收不良，从大便丢失钙、镁，可使体内钙、镁减少，此症在活动性佝偻病和营养不良患儿更多见。但是脱水、酸中毒时由于血液浓缩、离子钙增多等原因，不出现低钙的症状，待脱水、酸中毒纠正后则出现低钙症状（手足搐搦和惊厥）。极少数久泻和营养不良患儿输液后出现震颤、抽搐。用钙治疗无效时应考虑有低镁血症的可能。

（2）几种常见类型肠炎的临床特点

1）轮状病毒肠炎：是婴儿腹泻最常见的病原。呈散发或小流行，经粪 - 口传播，也可通过气溶胶形式经呼吸道感染而致病。潜伏期 1~3 天，多发生在 6~24 个月的婴幼儿。起病急，常伴发热和上呼吸道感染症状，多数无明显感染中毒症状。病初 1~2 天常发生呕吐，随后出现腹泻。大便次数及水分多，呈黄色水样或蛋花样便带少量黏液，无腥臭味。常并发脱水、酸中毒及电解质紊乱。轮状病毒感染亦可侵犯多个脏器，导致全身，包括神经、呼吸、心脏、肝胆、血液等多系统病变，如出现无热惊厥、心肌损害、肺部炎症、肝胆损害等。本病为自限性疾病，数日后呕吐渐停，腹泻减轻，自然病程约 3~8 天，少数较长。粪便显微镜检查偶有少量白细胞，感染后 1~3 天即有大量病毒自大便中排出，最长可达 6 天。血清抗体一般在感染后 3 周上升。病毒较难分离，有条件者可直接用电镜检测病毒，或 PCR 及核酸探针技术检测病毒抗原。临床常用 ELISA 法或胶体金法检测粪便中病毒抗原。

2）诺如病毒肠炎：全年散发，暴发高峰多见于寒冷季节（11 月至第二年 2 月）。该病毒是集体机构急性暴发性胃肠炎的首要致病原，发生诺如病毒感染最常见的场所是餐馆、托幼机构、医院、学校、军营、游船、养老院等地点，因为常呈暴发性，从而造成突发公共卫生问题。感染后潜伏期多为 12~36 小时，急性起病。首发症状多为阵发性腹痛、恶心、呕吐和腹泻，全身症状有畏寒、发热、头痛、乏力和肌痛等。可有呼吸道症状。吐泻频繁者可发生脱水及酸中毒、低钾。本病为自限性疾病，症状持续 12~72 小时。粪便及周围血象检查一般无特殊发现。

3）产毒性细菌引起的肠炎：多发生在夏季。潜伏期 1~2 天，起病较急。轻症仅大便次数稍增，性状轻微改变。重症腹泻频繁，量多，呈水样或蛋花样混有黏液，镜检无白细胞。伴呕吐，常发生脱水、电解质和酸碱平衡紊乱。本病为自限性疾病，自然病程一般为 3~7 天，亦可较长。

4）侵袭性细菌（包括侵袭性大肠埃希菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌、鼠伤寒杆菌等）引起的肠炎：全年均可发病，多见于夏季。潜伏期长短不等。常引起志贺杆菌性痢疾样病变。根据病原菌侵袭的肠段部位不同，临床特点各异。一般表现为急性起病，高热甚至可以发生热惊厥。腹泻频繁，大便呈黏液状，带脓血，有腥臭味。常伴恶心、呕吐、腹痛和里急后重，可出现严重的中毒症状，如高热、意识改变，甚至感染性休克。大便镜检有大量白细胞及数量不等的红细胞。粪便细菌培养可找到相应的致病菌。其中空肠弯曲菌常侵犯空肠和回肠，有脓血便，腹痛甚剧烈，易误诊为阑尾炎，亦可并发严重的小肠结肠炎、败血症、肺炎、脑膜炎、心内膜炎和心包炎等。研究发现格林 - 巴利综合征与空肠弯曲菌感染有关。耶尔森菌小肠结肠炎多发生在冬季和早春，可引起淋巴结肿大，亦可产生肠系膜淋巴结炎，症状可与阑尾炎相似，也可引起咽痛和颈淋巴结炎。鼠伤寒沙门菌小肠结肠炎有胃肠炎型和败血症型，新生儿和 <1 岁婴儿尤易感染，新生儿多为败血症型，常引起暴发流行。可排深绿色黏液脓便或白色胶冻样便。

笔记

5）出血性大肠埃希菌肠炎：大便次数增多，开始为黄色水样便，后转为血水便，有特殊臭味。

大便镜检有大量红细胞，常无白细胞。伴腹痛，个别病例可伴发溶血尿毒综合征和血小板减少性紫癜。

6）抗生素相关性腹泻：①金黄色葡萄球菌肠炎：多继发于使用大量抗生素后，病程和症状常与菌群失调的程度有关，有时继发于慢性疾病的基础上。表现为发热、呕吐、腹泻、不同程度的中毒症状、脱水和电解质紊乱，甚至发生休克。典型大便为暗绿色，量多带黏液，少数为血便。大便镜检有大量脓细胞和成簇的革兰阳性球菌，培养有葡萄球菌生长，凝固酶阳性。②假膜性小肠结肠炎：由难辨梭状芽胞杆菌引起。除万古霉素和胃肠道外用的氨基糖苷类抗生素外，几乎各种抗生素均可诱发本病。可在用药1周内或迟至停药后4~6周发病。亦见于外科手术后，或患有肠梗阻、肠套叠、巨结肠等病的体弱患者。此菌大量繁殖，产生毒素A(肠毒素)和毒素B(细胞毒素)致病，表现为腹泻，轻症大便每日数次，停用抗生素后很快痊愈。重症频泻，黄绿色水样便，可有假膜排出，为坏死毒素致肠黏膜坏死所形成的假膜。黏膜下出血可引起大便带血，可出现脱水、电解质紊乱和酸中毒。伴有腹痛、腹胀和全身中毒症状，甚至发生休克。对可疑病例可行结肠镜检查。大便厌氧菌培养、组织培养法检测细胞毒素可协助确诊。③真菌性肠炎：多为白念珠菌所致，2岁以下婴儿多见。常并发于其他感染，或肠道菌群失调时。病程迁延，常伴鹅口疮。大便次数增多，黄色稀便，泡沫较多，带黏液，有时可见豆腐渣样细块（菌落）。大便镜检有真菌孢子和菌丝，如芽胞数量不多，应进一步做真菌培养确诊。

2. 迁延性和慢性腹泻　病因复杂，感染、食物过敏、酶缺陷、免疫缺陷、药物因素、先天性畸形等均可引起。以急性腹泻未彻底治疗或治疗不当、迁延不愈最为常见。营养不良的婴幼儿患病率高，其原因为：①重症营养不良时胃黏膜萎缩，胃液酸度降低，使胃杀菌屏障作用明显减弱，有利于胃液和十二指肠液中的细菌和酵母菌大量繁殖。②营养不良时十二指肠、空肠黏膜变薄，肠绒毛萎缩、变性，细胞脱落增加，双糖酶，尤其是乳糖酶活性以及刷状缘肽酶活性降低，小肠有效吸收面积减少，引起各种营养物质的消化吸收不良。③重症营养不良患儿腹泻时小肠上段细菌显著增多，十二指肠内厌氧菌和酵母菌过度繁殖，由于大量细菌对胆酸的降解作用，使游离胆酸浓度增高，损害小肠细胞，同时阻碍脂肪微粒形成。④营养不良患儿常有肠动力的改变。⑤长期滥用抗生素引起肠道菌群失调。⑥重症营养不良儿免疫功能缺陷，抗革兰阴性杆菌有效的IgM抗体、起黏膜保护作用的分泌型IgA抗体、吞噬细胞功能和补体水平均降低，因而增加了对病原的易感性，同时降低了对食物蛋白抗原的口服免疫耐受。故营养不良患儿患腹泻时易迁延不愈，持续腹泻又加重了营养不良，两者互为因果，形成恶性循环，最终导致多脏器功能异常。

对于迁延性、慢性腹泻的病因诊断，必须详细询问病史，进行全面的体格检查，正确选用有效的辅助检查，如：①粪便常规、肠道菌群分析、大便酸度、还原糖和细菌培养；②小肠黏膜活检，了解慢性腹泻的病理生理变化；③食物过敏方面的检查，如食物回避-激发试验等。必要时还可做消化道造影或CT等影像学检查、结肠镜等综合分析判断。

【诊断和鉴别诊断】

可根据临床表现和大便性状作出临床诊断。必须判定有无脱水（程度和性质）、电解质紊乱和酸碱失衡。从临床诊断和治疗需要考虑，可先根据大便常规有无白细胞将腹泻分为两组：

1. 大便无或偶见少量白细胞　为侵袭性细菌以外的病因（如病毒、非侵袭性细菌、喂养不当）引起的腹泻，多为水泻，有时伴脱水症状，除感染因素外应注意下列情况：

（1）"生理性腹泻"：多见于6个月以内婴儿，外观虚胖，常有湿疹，生后不久即出现腹泻，除大便次数增多外，无其他症状，食欲好，不影响生长发育。近年来发现此类腹泻可能为乳糖不耐受的一种特殊类型，添加辅食后大便即逐渐转为正常。

（2）导致小肠消化吸收功能障碍的各种疾病：如双糖酶缺乏、失氯性腹泻、原发性胆酸吸收不良、食物过敏性腹泻等，可根据各病特点进行粪便酸度检测、还原糖检测、查找食物过敏原、食物回避-激发试验等加以鉴别。

笔记

2. 大便有较多的白细胞 表明结肠和回肠末端有侵袭性炎症病变，常由各种侵袭性细菌感染所致，仅凭临床表现难以区别，必要时应进行大便细菌培养、细菌血清型和毒性检测，尚需与下列疾病鉴别：

(1) 细菌性痢疾：常有流行病学史，起病急，全身症状重。便次多，量少，排脓血便伴里急后重，大便镜检有较多脓细胞、红细胞和吞噬细胞，大便细菌培养有志贺痢疾杆菌生长可确诊。

(2) 坏死性肠炎：中毒症状较严重，腹痛、腹胀、频繁呕吐、高热，大便呈暗红色糊状，渐出现典型的赤豆汤样血便，常伴休克。腹部X线摄片呈小肠局限性充气扩张，肠间隙增宽，肠壁积气等。

【治疗】

治疗原则：调整饮食，预防和纠正脱水，合理用药，加强护理，预防并发症。不同时期的腹泻病治疗重点各有侧重，急性腹泻多注意维持水、电解质平衡；迁延性及慢性腹泻则应注意肠道菌群失调及饮食疗法。

1. 急性腹泻的治疗

(1) 饮食疗法：腹泻时进食和吸收减少，而肠黏膜损伤的恢复、发热时代谢旺盛、侵袭性肠炎丢失蛋白等因素使得营养需要量增加，如限制饮食过严或禁食过久常造成营养不良，并发酸中毒，以致病情迁延不愈影响生长发育。故应强调继续饮食，满足生理需要，补充疾病消耗，以缩短腹泻后的康复时间，应根据疾病的特殊病理生理状况、个体消化吸收功能和平时的饮食习惯进行合理调整。有严重呕吐者可暂时禁食4~6小时(不禁水)，尽快恢复母乳及原来已经熟悉的饮食，由少到多，由稀到稠，喂食与患儿年龄相适应的易消化饮食。病毒性肠炎可以有继发性双糖酶(主要是乳糖酶)缺乏，对疑似病例可以改喂豆类、淀粉类食品，或去乳糖配方奶粉以减轻腹泻，缩短病程。腹泻停止后逐渐恢复营养丰富的饮食，并每日加餐1次，共2周。

(2) 纠正水、电解质紊乱及酸碱失衡：参照第四章第三节。重度脱水时静脉补液见图11-5。

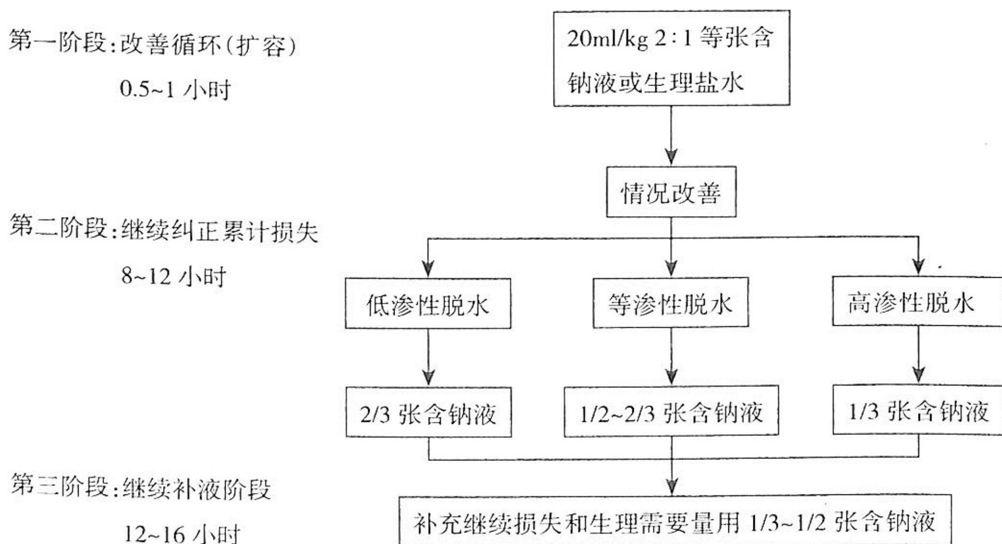


图11-5 重度脱水时的静脉补液

(3) 补钙、补镁治疗

1) 补钙：补液过程中如出现惊厥、手足搐搦，可用10%葡萄糖酸钙每次1~2ml/kg，最大≤10ml，用等量5%~10%葡萄糖液稀释后缓慢静脉推注。

2) 补镁：在补钙后手足搐搦不见好转反而加重时要考虑低镁血症，可测定血镁浓度。同时用25%硫酸镁，每次0.1~0.2ml/kg，深部肌内注射，每日2~3次，症状消失后停用。

笔记

(4) 药物治疗

1) 控制感染:①水样便腹泻患者(约占 70%)多为病毒及非侵袭性细菌所致,一般不用抗生素。如伴有明显中毒症状不能用脱水解释者,尤其是对重症患儿、新生儿、小婴儿和衰弱患儿(免疫功能低下)应选用抗生素治疗。②黏液脓血便患者(约占 30%)多为侵袭性细菌感染,应根据临床特点,针对病原经验性选用抗菌药物,再根据大便细菌培养和药物敏感试验结果进行调整。大肠埃希菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌、鼠伤寒沙门菌所致感染常选用抗革兰阴性杆菌的以及大环内酯类抗生素。金黄色葡萄球菌肠炎、假膜性肠炎、真菌性肠炎应立即停用原来使用的抗生素,根据症状可选用苯唑西林钠、万古霉素、利福平、甲硝唑或抗真菌药物治疗。

2) 肠道微生态疗法:有助于恢复肠道正常菌群的生态平衡,抑制病原菌定植和侵袭,控制腹泻。常用双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、酪酸梭状芽胞杆菌、粪链球菌、地衣芽胞杆菌、枯草芽胞杆菌、蜡样芽胞杆菌、鼠李糖乳杆菌、布拉酵母菌等制剂。

3) 肠黏膜保护剂:能吸附病原体和毒素,维持肠细胞的吸收和分泌功能,与肠道黏液糖蛋白相互作用,可增强其屏障功能,阻止病原微生物的攻击,如蒙脱石粉。

4) 抗分泌治疗:脑啡肽酶抑制剂消旋卡多曲可以通过加强内源性脑啡肽来抑制肠道水、电解质的分泌,可以用于治疗分泌性腹泻。

5) 避免用止泻剂,如洛哌丁醇,因为它抑制胃肠动力的作用,增加细菌繁殖和毒素的吸收,对于感染性腹泻有时是很危险的。

6) 补锌治疗:对于急性腹泻患儿,应每日给予元素锌 20mg(>6 个月),6 个月以下婴儿每日 10mg,疗程 10~14 天。

2. 迁延性和慢性腹泻治疗 因迁延性和慢性腹泻常伴有营养不良和其他并发症,病情较为复杂,必须采取综合治疗措施。积极寻找引起病程迁延的原因,针对病因进行治疗,切忌滥用抗生素,避免顽固的肠道菌群失调。预防和治疗脱水,纠正电解质及酸碱平衡紊乱。此类患儿多有营养障碍,喂养对促进肠黏膜损伤的修复、胰腺功能的恢复、微绒毛上皮细胞双糖酶的产生等进而恢复健康是必要的治疗措施。

(1) 调整饮食:应继续母乳喂养。人工喂养儿应调整饮食,保证足够热量。

(2) 双糖不耐受患儿食用含双糖(包括乳糖、蔗糖、麦芽糖)的饮食可使腹泻加重,其中以乳糖不耐受最多见,治疗中应注意减少饮食中的双糖负荷,如采用不含乳糖代乳品或去乳糖配方奶粉等。

(3) 过敏性腹泻的治疗:如果在应用无双糖饮食后腹泻仍不改善,应考虑食物过敏(如对牛奶过敏)的可能性,应回避过敏食物,也可以采用游离氨基酸或水解蛋白配方饮食。

(4) 要素饮食:是肠黏膜受损伤患儿最理想的食物,系由氨基酸、葡萄糖、中链甘油三酯、多种维生素和微量元素组合而成。应用时的浓度和量视患儿临床状态而定。

(5) 静脉营养:少数不能耐受口服营养物质的患儿可采用静脉高营养。推荐方案:脂肪乳剂每日 2~3g/kg,复方氨基酸每日 2~2.5g/kg,葡萄糖每日 12~15g/kg,电解质及多种微量元素适量,液体每日 120~150ml/kg,热量每日 50~90cal/kg。好转后改为口服。

(6) 药物治疗:抗生素仅用于分离出特异病原的感染患儿,并根据药物敏感试验选用。补充微量元素和维生素:如锌、铁、烟酸、维生素 A、维生素 B_{12}、维生素 B_1、维生素 C 和叶酸等,有助于肠黏膜的修复。应用微生态调节剂和肠黏膜保护剂。

(7) 中医辨证论治有良好的疗效,并可配合中药、推拿、捏脊等。

【预防】

1. 合理喂养,提倡母乳喂养,添加辅助食品时每次限一种,逐步增加,适时断奶。人工喂养者应根据具体情况选择合适的代乳品。

2. 对于生理性腹泻的婴儿应避免不适当的药物治疗,或者由于婴儿便次多而怀疑其消化能

笔记

力，进而不按时添加辅食。

3. 养成良好的卫生习惯，注意乳品的保存和奶具、食具、便器、玩具等的定期消毒。

4. 感染性腹泻患儿，尤其是大肠埃希菌、鼠伤寒沙门菌、诺如病毒肠炎等的传染性强，集体机构如有流行，应积极治疗，做好消毒隔离工作，防止交叉感染。

5. 避免长期滥用广谱抗生素，对于即使没有消化道症状的婴幼儿，在因败血症、肺炎等肠道外感染必须使用抗生素，特别是广谱抗生素时，亦应加用微生态制剂，防止由于肠道菌群失调所致的难治性腹泻。

6. 轮状病毒肠炎流行甚广，接种疫苗为理想的预防方法，口服疫苗国内外已有应用，但持久性尚待研究。

第九节 婴儿肝炎综合征

婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome)系指一组于婴儿期(包括新生儿期)起病，具有黄疸、肝脏病理体征(肝肿大、质地异常)和肝功能损伤(主要为血清谷丙转氨酶升高)的临床综合征，又称婴儿肝病综合征。病因复杂，主要有宫内和围生期感染、先天性遗传代谢病、肝内胆管发育异常等，由环境、遗传等因素单独或共同引发病变。国外亦有将其称为特发性肝炎。随着诊断水平的不断提高，目前认识的病种也较以前显著增加。这类疾病在明确病因之前统称为婴儿肝炎综合征，一旦病因明确，即按原发病诊断。

【病因和发病机制】

婴儿肝炎综合征的原因包括：

1. 感染 包括肝脏的原发性感染和全身感染累及肝脏。临床上所谓的TORCH综合征包括了主要的感染病原，即弓形虫(toxoplasma)、风疹病毒(rubella virus)、巨细胞病毒(cytomegalovirus，CMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus，HSV)，以及嗜肝病毒、EB病毒、柯萨奇病毒B组、埃可病毒、腺病毒等。细菌感染，如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、沙门菌、厌氧菌、肺炎球菌、链球菌等，以及一些条件致病菌，往往在全身感染时累及肝脏。近年来梅毒螺旋体以及结核分枝杆菌等引起的肝炎综合征仍不容忽视，人类免疫缺陷病毒(HIV)等新病原体的母婴传播引起的肝炎综合征亦应引起注意(参见新生儿感染的相关章节)。

2. 先天性代谢异常 先天性代谢异常一般为酶缺陷，使正常代谢途径发生阻滞，常可累及肝脏，但只有少数会引起严重的、持续的肝损害。一般来说，代谢性贮积症都伴有显著的肝肿大，而有肝损伤者往往为中等度肝肿大。按其种类包括：

(1) 碳水化合物代谢异常：如遗传性果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原贮积症等。其中与肝炎综合征相关的糖原贮积症主要有Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型(参见第八章相关内容)。

(2) 氨基酸及蛋白质代谢异常：如遗传性酪氨酸血症、高蛋氨酸血症等，可以造成持续性肝脏损伤。

(3) 脂质代谢异常：系一组遗传性疾病，由于类脂质代谢过程中某些酶的遗传性缺陷，使得原本能被该酶分解的某些类脂质沉积在单核-巨噬细胞系统及其他组织内，呈现充脂性组织细胞增殖，如戈谢病、尼曼-皮克病、Wolman病等。

(4) 胆汁酸及胆红素代谢异常：如进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)，包括PFIC-1型：Byler病，FIC1缺乏，ATP8B1基因缺陷；PFIC-2型：BSEP缺乏，ABCB11基因缺陷；PFIC-3型：ABCB4/MDR3基因缺陷。Citrin缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)、Aagenaes综合征(遗传性胆汁淤积伴淋巴水肿)、新生儿Dubin-Johnson综合征(MRP2缺乏症)、Zellweger综合征(脑-肝-肾综合征)等。

笔记

(5) α_1-抗胰蛋白酶缺乏症：由于α_1-抗胰蛋白酶缺乏，中和白细胞弹性蛋白凝固酶等抗蛋

白酶作用减弱，使自体组织遭到破坏而致病。可造成肝细胞损伤、汇管区纤维化伴胆管增生以及胆管发育不良等类型改变。

3. 胆道闭锁、胆管扩张和肝内胆管发育不良。

(1) 胆道闭锁：是发生于胎儿后期、生后早期及新生儿期的一种进行性病变，由于各种原因导致肝内和肝外胆管阻塞，使胆汁排泄的通道梗阻，并逐步形成不同程度的胆道闭锁。多数学者认为围生期感染（特别是病毒感染）所致的炎症病变是导致本病的重要因素，因胆道炎症原因造成胆道闭锁占 80%，而因先天性胆管发育不良造成胆道闭锁仅占 10%。

(2) 先天性胆管扩张症：又称先天性胆总管囊肿，是多种因素参与的先天性发育畸形。胚胎时期胰胆分化异常，胆总管和胰管未能正常分离，胰液反流入胆管，胆总管远端狭窄，胆道内压力增高，Oddi 括约肌神经肌肉功能失调，是本病的综合致病因素。

(3) Caroli 病：又称先天性肝内胆管扩张症，为常染色体隐性遗传，以男性多见，一般以复发性胆管炎为主要特点。可伴有先天性肝纤维化、肝外胆管扩张或其他纤维囊性病。

(4) Alagille 综合征、新生儿硬化性胆管炎、胆管狭窄、胆汁黏稠 / 黏液栓等。

4. 毒性作用　如药物作用、胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis，PNAC)等。

5. 其他　包括肝内占位病变、累及肝脏的全身恶性疾病，如朗格汉斯细胞组织细胞增生症、噬血细胞淋巴组织细胞增生症等；以及唐氏综合征等染色体异常疾病。

部分病例病因不明。

【病理】

病因虽多，但主要病理改变为非特异性的多核巨细胞形成。胆汁淤积、肝间质和门脉区有炎症细胞浸润，程度与病情轻重有关。轻者肝小叶结构正常，重者可紊乱失常，肝细胞点状或片状坏死，库普弗细胞和小胆管增生，病情进展，门脉周围可有纤维化。

【临床表现】

主要表现为黄疸。往往因为生理性黄疸持续不退或退而复现前来就诊。病史中母孕期可有感染（主要是孕早期病毒感染），或服用药物，或有早产、胎膜早破、胎儿宫内发育迟缓等病史。患儿生后可有感染，如脐炎、臀炎、皮肤脓疱疹，口腔、呼吸道、消化道、泌尿道感染等。亦可出现其他症状，如发热、呕吐、腹胀等。尿色呈黄色或深黄色，染尿布，大便由黄转为淡黄，也可能发白。可有家族肝病史或遗传疾病史。体检有肝脾肿大。多数在 3~4 个月内黄疸缓慢消退，可并发眼干燥症、低钙性抽搐、出血和腹泻。少数重症者病程较长，可致肝硬化、肝衰竭。可有其他先天性畸形（脐疝、腹股沟疝、先天性心脏病、幽门肥厚性狭窄等）、生长发育障碍，以及与本综合征有关的原发疾病的临床表现，如消化及神经系统症状。体检中一些阳性体征对提示病因有帮助，如发现紫癜、肝肿大和脾肿大提示宫内感染、脓毒症和噬血细胞淋巴组织细胞增生症的可能；体表的畸形提示 Alagille 综合征或唐氏综合征的可能；白内障提示半乳糖血症或甲状腺功能减退的可能；视网膜病变提示 TORCH 感染、视隔发育不全(SOD)或 Alagille 综合征的可能；心脏杂音提示 Alagille 综合征的可能；皮肤血管瘤提示肝血管瘤的可能。

【辅助检查】

1. 全血常规　细菌感染时白细胞增高，中性粒细胞增高并核左移，CMV 感染时，可有单个核细胞增多、血小板减少、贫血、溶血等改变。

2. 肝功能实验　结合胆红素和非结合胆红素可有不同程度、不同比例的增高；谷丙转氨酶升高；甲胎蛋白持续增高则提示肝细胞有破坏，再生增加；血清 γ- 谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、5'- 核苷酸酶等反映胆管性胆汁淤积的指标增高，但是在 PFIC-1、PFIC-2 型时 γ- 谷氨酰转肽酶不增高或降低；反映肝细胞合成功能的指标，如凝血因子和纤维蛋白原、血清白蛋白等可能降低。

3. 病原学检查　病毒感染标志物和相应的病毒学、血清学检查，如肝炎病毒、CMV、EBV、

笔记

HSV、风疹病毒、HIV 等检查;弓形虫、梅毒螺旋体检查;血培养、中段尿细菌培养等可提示相应的感染原。

4. 疑似遗传代谢、内分泌疾病时,可行血糖测定、尿糖层析,T_3、T_4、TSH、α_1-抗胰蛋白酶、尿有机酸测定,血液、尿液串联质谱氨基酸测定,血气分析,特异性酶学、染色体、基因检查等。

5. 影像学检查 肝、胆、脾 B 超、肝脏 CT 或肝胆磁共振胆管成像(MRCP)检查,可显示相应的畸形或占位病变。

6. 肝胆核素扫描 正常 ^{99m}Tc-EHIDA 静脉注射后迅速被肝细胞摄取,3~5 分钟肝脏即清晰显影,左右肝管于 5~10 分钟可显影,15~30 分钟胆囊、胆总管及十二指肠开始出现放射性,充盈的胆囊于脂餐后迅速收缩,肝影于 12~20 分钟逐渐明显消退。在正常情况下,胆囊及肠道显影均不迟于 60 分钟。先天性胆道闭锁时肠道内始终无放射性出现。

7. 胆汁引流 可行动态持续十二指肠引流,查胆汁常规、细菌培养,行胆汁中胆红素、胆汁酸检查。

8. 肝活组织病理检查 可经皮肝穿刺或腹腔镜检查获取活体组织标本。

【治疗】

婴儿肝炎综合征在查明原因后,应按原发疾病的治疗原则进行治疗,但大多数病例在疾病早期病因较难确定,临床上往往以对症治疗为主。主要包括利胆退黄,护肝、改善肝细胞功能和必要的支持疗法。

1. 利胆退黄 可应用苯巴比妥口服,具有改善与提高酶活力及促进胆汁排泄的作用。也可以用中药利胆治疗(茵陈、山栀、大黄等)。

2. 护肝、改善肝细胞功能 ATP、辅酶 A 有保护肝细胞,促进肝细胞新陈代谢的作用,也可辅以 B 族维生素及维生素 C。可以应用促进肝细胞增生的肝细胞生长因子、保肝解毒的葡醛内酯、促进肝脏解毒与合成功能的还原型谷胱甘肽、降酶作用显著的联苯双酯、甘草酸二铵及补充微生态制剂等。

3. 其他处理 补充多种维生素(包括脂溶性维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K)和强化中链脂肪酸的配方奶喂养。低蛋白血症时可用白蛋白制剂;凝血因子缺乏时可用凝血酶原复合物;有丙种球蛋白低下及反复感染时可用静脉丙种球蛋白;有感染时可适当选用抗生素、抗病毒制剂,如更昔洛韦、干扰素等。疑诊 Citrin 缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症时,可以给予去乳糖配方奶。

4. 胆汁分流术及肝移植 如疑为胆道闭锁,则应尽早行剖腹探查或腹腔镜胆道造影,必要时行 Kasai 手术;肝硬化失代偿,则待条件允许时行肝移植术。

(孙 梅)

参考文献

1. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2011.

2. 王继山,陈俭红. 实用小儿胃肠学. 北京:北京医科大学出版社、中国协和医科大学出版社,1997.

3. 李正,王慧贞,吉士俊. 实用小儿外科学. 北京:人民卫生出版社,2001.

4. 段恕诚,董永绥,朱启镕. 小儿肝胆系统疾病. 北京:人民卫生出版社,2002.

5. The MOST. Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the

笔记

use of ORS and zinc supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers, 2005.

6. WHO/UNICEF/JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL of PUBLIC HEALTH/USAID. Implementing the New Recommendations on the Clinical Management of Diarrhoea Guidelines for Policy Makers and Programme Managers, 2006.

7. CDC. Guidelines for the management of acute diarrhea. [2008-09-14]. http://emergency.cdc.gov/disasters/hurricanes/pdf/dguidelines.pdf

笔记

第十二章　呼吸系统疾病

小儿呼吸道疾病包括上、下呼吸道急慢性感染性疾病、呼吸道变态反应性疾病、胸膜疾病、呼吸道异物、呼吸系统先天性畸形及肺部肿瘤等。其中急性呼吸道感染最为常见，约占儿科门诊的60%以上，在住院患儿中，上、下呼吸道感染占60%以上，绝大部分为肺炎，且仍是全国5岁以下儿童第一位的死亡原因。因此需积极采取措施，降低呼吸道感染的发病率和死亡率。

本章介绍小儿呼吸系统解剖、生理、免疫特点和检查方法，急性上、下呼吸道感染性疾病、支气管哮喘。

第一节　小儿呼吸系统解剖、生理、免疫特点和检查方法

小儿呼吸系统的解剖、生理、免疫特点与小儿时期易患呼吸道疾病密切相关。呼吸系统以环状软骨下缘为界，分为上、下呼吸道。上呼吸道包括鼻、鼻窦、咽、咽鼓管、会厌及喉；下呼吸道包括气管、支气管、毛细支气管、呼吸性细支气管、肺泡管及肺泡。

【解剖特点】

1. 上呼吸道

(1) 鼻：鼻腔相对短小，鼻道狭窄。婴幼儿鼻黏膜柔嫩并富于血管，感染时黏膜肿胀，易造成堵塞，导致呼吸困难或张口呼吸。

(2) 鼻窦：儿童各鼻窦发育先后不同，新生儿上颌窦和筛窦极小，2岁以后迅速增大，至12岁才充分发育。额窦和蝶窦分别在2岁及4岁时才出现。因此，婴幼儿较少发生鼻窦炎。由于鼻窦黏膜与鼻腔黏膜相连续，鼻窦口相对大，故急性鼻炎常累及鼻窦，学龄前期儿童鼻窦炎并不少见。

(3) 鼻泪管和咽鼓管：婴幼儿鼻泪管短，开口接近于内眦部，且瓣膜发育不全，故鼻腔感染常易侵入结膜引起炎症。婴儿咽鼓管较宽，且直而短，呈水平位，故鼻咽炎时易致中耳炎。

(4) 咽部：咽部较狭窄且垂直。扁桃体包括腭扁桃体及咽扁桃体，腭扁桃体1岁末才逐渐增大，4~10岁发育达高峰，14~15岁时渐退化，故扁桃体炎常见于年长儿，婴儿则少见。咽扁桃体又称腺样体，6个月已发育，位于鼻咽顶部与后壁交界处，严重的腺样体肥大是小儿阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的重要原因。

(5) 喉：以环状软骨下缘为标志。喉部呈漏斗形，喉腔较窄，声门狭小，软骨柔软，黏膜柔嫩而富有血管及淋巴组织，故轻微炎症即可引起声音嘶哑和吸气性呼吸困难。

2. 下呼吸道

(1) 气管、支气管：婴幼儿的气管、支气管较成人短且较狭窄，黏膜柔嫩，血管丰富，软骨柔软，因缺乏弹力组织而支撑作用差，因黏液腺分泌不足易致气道干燥，因纤毛运动较差而清除能力差。故婴幼儿容易发生呼吸道感染，一旦感染则易于发生充血、水肿，导致呼吸道不畅。左主支气管细长，由气管向侧方伸出，而右主支气管短而粗，为气管直接延伸，故异物较易进入右主支气管。毛细支气管平滑肌在生后5个月以前薄而少，3岁以后才明显发育，故小婴儿呼吸道梗阻主要是黏膜肿胀和分泌物堵塞引起。

(2) 肺：肺泡数量少且面积小，弹力组织发育较差，血管丰富，间质发育旺盛，致肺含血量多而含气量少，易于感染。感染时易致黏液阻塞，引起间质炎症、肺气肿和肺不张等。

笔记

3. 胸廓　婴幼儿胸廓较短，前后径相对较长，呈桶状；肋骨呈水平位，膈肌位置较高，胸腔小

而肺脏相对较大；呼吸肌发育差。因此在呼吸时，肺的扩张受到限制，尤以脊柱两旁和肺的后下部受限更甚，不能充分换气，故当肺部病变时，容易出现呼吸困难。小儿纵隔体积相对较大，周围组织松软，在胸腔积液或气胸时易致纵隔移位。

【生理特点】

1. 呼吸频率与节律　小儿呼吸频率快，年龄越小，频率越快。新生儿 40~44 次 / 分，~1 岁 30 次 / 分，~3 岁 24 次 / 分，3~7 岁 22 次 / 分，~14 岁 20 次 / 分，~18 岁 16~18 次 / 分。新生儿及生后数月的婴儿呼吸极不稳定，可出现深、浅呼吸交替，或呼吸节律不整、间歇、暂停等现象。

2. 呼吸型　婴幼儿呼吸肌发育不全，肌纤维较细，间质较多且肌肉组织中耐疲劳的肌纤维所占的比例少，故小儿呼吸肌肌力弱，容易疲劳，易发生呼吸衰竭。小儿膈肌较肋间肌相对发达，且肋骨呈水平位，肋间隙小，故婴幼儿为腹式呼吸（abdominal respiration）。随年龄增长，膈肌和腹腔脏器下降，肋骨由水平位变为斜位，逐渐转化为胸腹式呼吸（thoracic and abdominal respiration）。7 岁以后逐渐接近成人。

3. 呼吸功能特点

(1) 肺活量（vital capacity）：小儿肺活量约为 50~70ml/kg。在安静情况下，年长儿仅用肺活量的 12.5% 来呼吸，而婴幼儿则需用 30% 左右，说明婴幼儿呼吸储备量较小。小儿发生呼吸障碍时其代偿呼吸量最大不超过正常的 2.5 倍，而成人可达 10 倍，因此易发生呼吸衰竭。

(2) 潮气量（tidal volume）：小儿潮气量约为 6~10ml/kg，年龄越小，潮气量越小；无效腔 / 潮气量比值大于成人。

(3) 每分通气量和气体弥散量：前者按体表面积计算与成人相近；后者按单位肺容积计算与成人相近。

(4) 气道阻力：由于气道管径细小，小儿气道阻力大于成人，因此小儿发生喘息的机会较多。随年龄增大，气道管径逐渐增大，从而阻力递减。

【免疫特点】

小儿呼吸道的非特异性和特异性免疫功能均较差。如咳嗽反射及纤毛运动功能差，难以有效清除吸入的尘埃和异物颗粒。肺泡吞噬细胞功能不足，婴幼儿辅助性 T 细胞功能暂时性低下，分泌型 IgA、IgG，尤其是 IgG 亚类含量低微。此外，乳铁蛋白、溶菌酶、干扰素及补体等的数量和活性不足，故易患呼吸道感染。

【检查方法】

1. 体格检查

(1) 呼吸频率改变：呼吸困难的第一征象为呼吸频率增快，年龄越小越明显。WHO 儿童急性呼吸道感染防治规划特别强调呼吸增快是儿童肺炎的主要表现。呼吸急促是指：婴幼儿 <2 月龄，呼吸≥60 次 / 分；2~12 月龄，呼吸≥50 次 / 分；1~5 岁，呼吸≥40 次 / 分。呼吸频率减慢或节律不规则也是危险征象。

(2) 发绀（cyanosis）：是血氧下降的重要表现，末梢性发绀指血流缓慢、动静脉氧差较大部位（如肢端）的发绀；中心性发绀指血流较快、动静脉氧差较小部位（如舌、黏膜）的发绀。中心性发绀较末梢性发绀发生晚，但更有意义。

(3) 吸气时胸廓凹陷：上呼吸道梗阻或严重肺病变时，胸骨上、下，锁骨上窝及肋间隙软组织凹陷，称为"吸气性凹陷"。

(4) 吸气喘鸣（inspiratory stridor）和呼气喘息（expiratory wheeze）：正常儿童吸呼时间比（I∶E）为 1∶1.5~1∶2.0，如果吸气时出现喘鸣音，同时伴吸气延长，是上呼吸道梗阻的表现。呼气时出现哮鸣音，同时伴呼气延长，是下呼吸道梗阻的表现。

(5) 肺部听诊：哮鸣音常于呼气相明显，提示细小支气管梗阻。不固定的中、粗湿啰音常来

笔记

自支气管的分泌物。于吸气相，特别是深吸气末，听到固定不变的细湿啰音提示肺泡内存在分泌物，常见于各种肺炎。小婴儿因呼吸浅快，啰音可不明显，刺激其啼哭方可在吸气末闻及。

(6) 其他：小婴儿呼吸困难时常有呻吟、鼻翼扇动和口吐泡沫等表现。支气管扩张、慢性肺炎等患儿可见杵状指(趾)。

2. 血气分析 反映气体交换和血液的酸碱平衡状态，为诊断和治疗提供依据。小儿血气分析正常值见表 12-1。

表 12-1 小儿血气分析正常值

项目	新生儿	~2 岁	>2 岁
pH	7.35~7.45	7.35~7.45	7.35~7.45
PaO_2(kPa)	8~12	10.6~13.3	10.6~13.3
$PaCO_2$(kPa)	4.00~4.67	4.00~4.67	4.67~6.00
HCO_3^-(mmol/L)	20~22	20~22	22~24
BE(mmol/L)	−6~+2	−6~+2	6
SaO_2(%)	90~97	95~97	96~98

当动脉血氧分压(PaO_2)<50mmHg(6.67kPa)，动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)>50mmHg(6.67kPa)，动脉血氧饱和度(SaO_2)<85% 时为呼吸衰竭。

3. 胸部影像学 胸部平片仍为呼吸系统疾病影像学诊断的基础，可基本满足 70% 以上的临床需要。胸透对儿童生长发育影响较大，目前已经不用于儿童常规检查。CT，特别是高分辨率 CT(HRCT)和螺旋 CT(spiral CT)技术的发展，使小儿呼吸系统疾病的诊断率已大为提高。MRI 在显示肿块与肺门、纵隔血管关系方面优于 CT。

4. 儿童支气管镜检查 利用纤维支气管镜和电子支气管镜不仅能直视气管和支气管内的各种病变，还能利用黏膜刷检技术、活体组织检查技术和肺泡灌洗技术提高对儿童呼吸系统疾病的诊断率。近年来球囊扩张、冷冻、电凝等支气管镜下介入治疗也已应用于儿科临床。

5. 肺功能检查 5 岁以上儿童可进行较全面的肺功能检查。脉冲震荡(impulse oscillometry，IOS)需要患儿配合较少，可对 3 岁以上的患儿进行检查。应用人体体积描记法(body plethysmography)和潮气 - 流速容量曲线(TFV)技术使婴幼儿肺功能检查成为可能。

第二节 急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory infection，AURI)系由各种病原引起的上呼吸道的急性感染，俗称“感冒”，是小儿最常见的疾病。该病主要侵犯鼻、鼻咽和咽部，根据主要感染部位的不同可诊断为急性鼻炎、急性咽炎、急性扁桃体炎等。可见，急性上呼吸道感染就是上呼吸道局部感染的说法并不确切。

【病因】

各种病毒和细菌均可引起急性上呼吸道感染，但 90% 以上为病毒，主要有鼻病毒(rhinovirus，RV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus，RSV)、流感病毒(influenza virus)、副流感病毒(parainfluenza virus)、腺病毒(adenovirus，ADV)、冠状病毒(coronal virus)等。病毒感染后可继发细菌感染，最常见为溶血性链球菌，其次为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等。肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae)不仅可引起肺炎，也可引起上呼吸道感染。

婴幼儿时期由于上呼吸道的解剖和免疫特点易患本病。儿童有营养障碍性疾病，如维生素 D 缺乏性佝偻病、锌或铁缺乏症等，或有免疫缺陷病、被动吸烟、护理不当、气候改变和环境不良

笔记

等因素，易反复发生上呼吸道感染或使病程迁延。

【临床表现】

由于年龄、体质、病原体及病变部位的不同，病情的缓急、轻重程度也不同。年长儿症状较轻，婴幼儿则较重。

1. 一般类型急性上呼吸道感染

(1) 症状

1) 局部症状：鼻塞、流涕、喷嚏、干咳、咽部不适和咽痛等，多于3~4天内自然痊愈。

2) 全身症状：发热、烦躁不安、头痛、全身不适、乏力等。部分患儿有食欲不振、呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状。腹痛多为脐周阵发性疼痛，无压痛，可能为肠痉挛所致；如腹痛持续存在，多为并发急性肠系膜淋巴结炎。

婴幼儿起病急，以全身症状为主，常有消化道症状，局部症状较轻。多有发热，体温可高达39~40℃，热程在2~3天至1周左右，起病1~2天内可因发热引起惊厥。

(2) 体征：体格检查可见咽部充血、扁桃体肿大。有时可见下颌和颈淋巴结肿大。肺部听诊一般正常。肠道病毒感染者可见不同形态的皮疹。

2. 两种特殊类型的急性上呼吸道感染

(1) 疱疹性咽峡炎(herpangina)：病原体为柯萨奇病毒A组。好发于夏秋季。起病急骤，临床表现为高热、咽痛、流涎、厌食、呕吐等。体格检查可发现咽部充血，在咽腭弓、软腭、腭垂的黏膜上可见多个2~4mm大小灰白色的疱疹，周围有红晕，1~2日后破溃形成小溃疡，疱疹也可发生于口腔的其他部位。病程为1周左右。

(2) 咽结合膜热(pharyngo-conjunctival fever)：病原体为腺病毒3、7型。以发热、咽炎、结膜炎为特征。好发于春夏季，散发或发生小流行。临床表现为高热、咽痛、眼部刺痛，有时伴消化道症状。体检发现咽部充血，可见白色点块状分泌物，周边无红晕，易于剥离；一侧或双侧滤泡性眼结合膜炎，可伴球结合膜出血；颈及耳后淋巴结增大。病程1~2周。

【并发症】

以婴幼儿多见，病变若向邻近器官组织蔓延可引起中耳炎、鼻窦炎、咽后壁脓肿、扁桃体周围脓肿、颈淋巴结炎、喉炎、支气管炎及肺炎等。年长儿若患A组β溶血性链球菌咽峡炎，以后可引起急性肾小球肾炎和风湿热，其他病原体也可引起类风湿病等结缔组织病。

【实验室检查】

病毒感染者外周血白细胞计数正常或偏低，中性粒细胞减少，淋巴细胞计数相对增高。病毒分离和血清学检查可明确病原。近年来免疫荧光、免疫酶及分子生物学技术可对病原作出早期诊断。

细菌感染者外周血白细胞可增高，中性粒细胞增高，在使用抗菌药物前行咽拭子培养可发现致病菌。C-反应蛋白(CRP)和前降钙素原(PCT)有助于鉴别细菌感染。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现一般不难诊断，但需与以下疾病鉴别：

1. 流行性感冒　由流感病毒、副流感病毒引起。有明显的流行病史，局部症状较轻，全身症状较重。常有高热、头痛、四肢肌肉酸痛等，病程较长。

2. 急性传染病早期　急性上呼吸道感染常为各种传染病的前驱症状，如麻疹、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、猩红热等，应结合流行病史、临床表现及实验室资料等综合分析，并观察病情演变加以鉴别。

3. 急性阑尾炎　伴腹痛者应注意与急性阑尾炎鉴别。本病腹痛常先于发热，腹痛部位以右下腹为主，呈持续性，有固定压痛点、反跳痛及腹肌紧张、腰大肌试验阳性等体征，白细胞及中性粒细胞增高。

笔记

4. 过敏性鼻炎 某些学龄前或学龄儿童"感冒"症状，如流涕、打喷嚏持续超过2周或反复发作，而全身症状较轻，则应考虑过敏性鼻炎的可能，鼻拭子涂片嗜酸性粒细胞增多有助于诊断。

在排除上述疾病后，尚应对上呼吸道感染的病原进行鉴别，以便指导治疗。

【治疗】

1. 一般治疗 病毒性上呼吸道感染者，应告诉患儿家长该病的自限性和治疗目的，防止交叉感染及并发症。注意休息，居室通风，多饮水。

2. 抗感染治疗

(1) 抗病毒药物：主张早期应用。可用利巴韦林（病毒唑，virazole），剂量为10~15mg/(kg·d)，口服或静脉滴注。若为流感病毒感染，可用磷酸奥司他韦（oseltamivir）口服。部分中药制剂有一定的抗病毒疗效。

(2) 抗菌药物：细菌性上呼吸道感染或病毒性上呼吸道感染继发细菌感染者可选用抗生素治疗，常选用青霉素类、头孢菌素类或大环内酯类抗生素。咽拭子培养阳性有助于指导抗菌治疗。链球菌感染或既往有风湿热、肾炎病史者，青霉素疗程应为10~14日。

3. 对症治疗

(1) 高热可予对乙酰氨基酚或布洛芬，亦可采用物理降温，如冷敷或温水浴。

(2) 发生热性惊厥者可予镇静、止惊等处理。

(3) 鼻塞者可酌情给予减充血剂，咽痛可予咽喉含片。

【预防】

主要靠加强体格锻炼以增强抵抗力；提倡母乳喂养；避免被动吸烟；防治佝偻病及营养不良；避免去人多拥挤、通风不畅的公共场所。

第三节 急性感染性喉炎

急性感染性喉炎（acute infectious laryngitis）是指喉部黏膜的急性弥漫性炎症。以犬吠样咳嗽、声嘶、喉鸣、吸气性呼吸困难为临床特征。冬春季节多发，且多见于婴幼儿。

【病因】

由病毒或细菌感染引起，亦可并发于麻疹、百日咳和流感等急性传染病。常见的病毒为副流感病毒、流感病毒和腺病毒，常见的细菌为金黄色葡萄球菌、链球菌和肺炎链球菌。由于小儿喉部解剖特点，炎症时易充血、水肿而出现喉梗阻。

【临床表现】

起病急、症状重。可有发热、犬吠样咳嗽、声嘶、吸气性喉鸣和三凹征。严重时可出现发绀、烦躁不安、面色苍白、心率加快。咽部充血，间接喉镜检查可见喉部、声带有不同程度的充血、水肿。一般白天症状轻，夜间入睡后加重，喉梗阻者若不及时抢救，可窒息死亡。按吸气性呼吸困难的轻重，将喉梗阻分为4度，见表12-2。

表12-2 喉梗阻分度

Ⅰ度	患者仅于活动后出现吸气性喉鸣和呼吸困难，肺部听诊呼吸音及心率无改变
Ⅱ度	于安静时亦出现喉鸣和吸气性呼吸困难，肺部听诊可闻及喉传导音或管状呼吸音，心率加快
Ⅲ度	除上述喉梗阻症状外，患儿因缺氧而出现烦躁不安、口唇及指（趾）发绀、双眼圆睁、惊恐万状、头面部出汗，肺部呼吸音明显降低，心率快，心音低钝
Ⅳ度	患儿渐显衰竭、昏睡状态，由于无力呼吸，三凹征可不明显，面色苍白发灰，肺部听诊呼吸音几乎消失，仅有气管传导音，心律不齐，心音钝、弱

笔记

【诊断和鉴别诊断】

根据急性起病的犬吠样咳嗽、声嘶、喉鸣、吸气性呼吸困难等临床表现不难诊断，但应与白喉、急性会厌炎、喉痉挛、喉或气管异物、喉先天性畸形等所致的喉梗阻鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗　保持呼吸道通畅，防止缺氧加重，缺氧者给予吸氧。

2. 控制感染　病毒感染者可予利巴韦林等抗病毒。如考虑为细菌感染，及时给予抗菌药物，一般给予青霉素、大环内酯类或头孢菌素类等。

3. 糖皮质激素　有抗炎和抑制变态反应等作用，能及时减轻喉头水肿，缓解喉梗阻。病情较轻者可口服泼尼松，Ⅱ度以上喉梗阻患儿应给予静脉滴注地塞米松、氢化可的松或甲泼尼龙。吸入型糖皮质激素，如布地奈德（budesonide）悬液雾化吸入可促进黏膜水肿的消退。

4. 对症治疗　烦躁不安者要及时镇静；痰多者可选用祛痰剂；不宜使用氯丙嗪和吗啡。

5. 气管切开　经上述处理仍有严重缺氧征象或有Ⅲ度以上喉梗阻者，应及时行气管切开术。

第四节　急性支气管炎

急性支气管炎（acute bronchitis）是指由于各种致病原引起的支气管黏膜感染，由于气管常同时受累，故称为急性气管支气管炎（acute tracheobronchitis）。常继发于上呼吸道感染或为急性传染病的一种表现。是儿童时期常见的呼吸道疾病，婴幼儿多见。

【病因】

病原为各种病毒或细菌，或为混合感染。能引起上呼吸道感染的病原体都可引起支气管炎。免疫功能低下、特应性体质、营养障碍、佝偻病和支气管结构异常等均为本病的危险因素。

【临床表现】

大多先有上呼吸道感染症状，之后以咳嗽为主要症状，开始为干咳，以后有痰。婴幼儿症状较重，常有发热、呕吐及腹泻等。一般无全身症状。双肺呼吸音粗糙，可有不固定的散在的干啰音和粗中湿啰音。婴幼儿有痰常不易咳出，可在咽喉部或肺部闻及痰鸣音。

婴幼儿期伴有喘息的支气管炎，如伴有湿疹或其他过敏史者，少数可发展为哮喘。

【治疗】

1. 一般治疗　同上呼吸道感染，经常变换体位，多饮水，使呼吸道分泌物易于咳出。

2. 控制感染　由于病原体多为病毒，一般不采用抗生素。怀疑有细菌感染者则可用β内酰胺类抗菌药物，如系支原体感染，则应予以大环内酯类抗菌药物。

3. 对症治疗　应使痰易于咳出，故不用镇咳剂。①祛痰药：如N-乙酰半胱氨酸、氨溴索、愈创甘油醚和一些中药制剂等。②平喘：对喘憋严重者，可雾化吸入沙丁胺醇等β_2受体激动剂。喘息严重者可短期使用糖皮质激素，如口服泼尼松3~5天。③抗过敏：有过敏体质者可酌情选用抗过敏药物。

第五节　毛细支气管炎

毛细支气管炎（bronchiolitis）是一种婴幼儿较常见的下呼吸道感染，多见于1~6个月的小婴儿，以喘息（wheezing）、三凹征和气促为主要临床特点。临床上较难发现未累及肺泡与肺泡间壁的纯粹毛细支气管炎，故国内认为是一种特殊类型的肺炎，称为喘憋性肺炎。

【病因】

主要由呼吸道合胞病毒（RSV）引起，副流感病毒、鼻病毒、人类偏肺病毒（human meta-

笔记

pneumovirus, hMPV)、博卡病毒(bocavirus)、某些腺病毒及肺炎支原体也可引起本病。

【发病机制】

除病毒对气道的直接损伤外,研究较多的是免疫学机制。以RSV为例,几个事实表明在RSV引起的毛细支气管炎中存在免疫损害:①恢复期的毛细支气管炎婴儿的分泌物中发现有抗RSV IgE抗体;②近来对感染RSV的婴儿与动物模型的研究表明,在RSV感染时有大量的可溶性因子的释放(包括白介素、白三烯、趋化因子)导致炎症与组织破坏;③经胃肠道外获得高抗原性、非活化的RSV疫苗的儿童,在接触野毒株RSV时比对照组更容易发生严重的毛细支气管炎。近年研究发现宿主的基因多态性与RSV毛细支气管炎的发生、发展密切相关。

目前认为具有特应质(atopy)者发生RSV或其他病毒感染时,更易于引起毛细支气管炎。部分毛细支气管炎患儿日后可发生反复喘息发作,甚至发展为哮喘,机制尚不完全清楚。

【病理】

病变主要侵犯直径75~300μm的毛细支气管,表现为上皮细胞坏死和周围淋巴细胞浸润,黏膜下充血、水肿和腺体增生、黏液分泌增多。病变会造成毛细支气管管腔狭窄甚至堵塞,导致肺气肿和肺不张。炎症还可波及肺泡、肺泡壁及肺间质,出现通气和换气功能障碍。

【临床表现】

本病常发生于2岁以下小儿,多数在6个月以内,常为首次发作。喘息和肺部哮鸣音为其突出表现。主要表现为下呼吸道梗阻症状,出现呼气性呼吸困难、呼气相延长伴喘息。呼吸困难可呈阵发性,间歇期喘息消失。严重发作者,可见面色苍白、烦躁不安,口周和口唇发绀。全身中毒症状较轻,少见高热。体格检查发现呼吸浅而快,60~80次/分,甚至100次/分,伴鼻翼扇动和三凹征;心率加快,可达150~200次/分。肺部体征主要为呼气相哮鸣音,亦可闻及中细湿啰音,叩诊可呈过清音。肝脾可由于肺过度充气而推向肋缘下,因此可触及肝和脾。重度喘憋者可有PaO_2降低,$PaCO_2$升高。本病高峰期在呼吸困难发生后的48~72小时,病程一般约为1~2周。

【辅助检查】

外周血白细胞总数及分类大多在正常范围内。采集鼻咽拭子或分泌物,使用免疫荧光技术、免疫酶技术及分子生物学技术可明确病原。

胸部X线检查可见不同程度的肺充气过度或肺不张,也可以见到支气管周围炎及肺纹理增粗。血气分析可了解患儿缺氧和CO_2潴留程度。

【诊断和鉴别诊断】

根据本病发生在小婴儿,具有典型的喘息及哮鸣音,一般诊断不难,但须与以下疾病鉴别。

1. 儿童哮喘 儿童哮喘常有多次喘息发作。部分毛细支气管炎患儿可发展为哮喘,毛细支气管炎发展为哮喘的主要危险因素包括个人湿疹史、吸入变应原阳性、父母哮喘史和被动吸烟等。

2. 原发型肺结核 支气管淋巴结结核患儿肿大的淋巴结压迫气道,可出现喘息,需根据结核接触史、结核中毒症状、结核菌素试验和胸部X线改变予以鉴别。

3. 其他疾病 如纵隔占位、心源性喘息、异物吸入及先天性气管支气管畸形等均可发生喘息,应结合病史和体征及相应的检查作出鉴别。

【治疗】

毛细支气管炎的治疗主要为氧疗、控制喘息、病原治疗等。

1. 氧疗 有缺氧表现,如烦躁、发绀或动脉血氧分压小于60mmHg时,可采用不同方式吸氧,如鼻前庭导管、面罩或氧帐等。

笔记

2. 控制喘息 重症患儿可试用支气管扩张剂雾化吸入。糖皮质激素用于严重的喘息发作

者，甲泼尼松龙 1~2mg/(kg·d)或琥珀酸氢化可的松 5~10mg/(kg·d)静脉滴入。也可采用雾化吸入吸入型糖皮质激素(如布地奈德悬液等)。

3. 抗感染治疗　如系病毒感染所致，可用利巴韦林静脉滴注或雾化吸入，亦可酌情试用中药制剂。继发细菌感染者应用适当的抗菌药物。

4. 其他　保持呼吸道通畅，保证液体摄入量、纠正酸中毒，并及时发现和处理呼吸衰竭及其他生命体征危象，具体参见本章第八节支气管肺炎的治疗内容。

【预防】

1. 提倡母乳喂养，避免被动吸烟、增强婴幼儿体质。洗手是预防 RSV 院内传播的最重要的措施。

2. 抗 RSV 单克隆抗体(palivizumab)对高危婴儿(早产儿、支气管肺发育不良、先天性心脏病、免疫缺陷病)和毛细支气管炎后反复喘息发作者的预防效果确切，能减少 RSV 感染的发病率和住院率。

第六节　支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma)，简称哮喘，是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病。哮喘是多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞及气道上皮细胞等)和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病，这种慢性炎症导致气道反应性增加，通常出现广泛多变的可逆性气流受限，并引起反复发作性喘息、气促、胸闷或咳嗽等症状，常在夜间和(或)清晨发作或加剧，多数患儿可经治疗缓解或自行缓解。目前世界范围内约有 2 亿哮喘患者，各国患病率在 1%~13% 不等，发达国家高于发展中国家，城市高于农村。2000 年中国城区儿童哮喘患病率调查显示，儿童哮喘患病率为 1.97%，2 年现患率为 1.54%。70%~80% 的儿童哮喘发病于 5 岁以前，约 20% 的患者有家族史，特应质(atopy)与本病的形成关系密切，多数患者有婴儿湿疹、过敏性鼻炎和(或)食物(药物)过敏史。儿童哮喘如诊治不及时，随病程的延长可产生气道不可逆性狭窄和气道重塑。因此，早期防治至关重要。为此，世界卫生组织(WHO)与美国国立卫生研究院心肺血液研究所制订了全球哮喘防治创议(Global Initiative for Asthma，GINA)方案，目前已成为防治哮喘的重要指南，该方案不断更新，针对 5 岁以下儿童哮喘患者，5 岁以上及成人哮喘患者，目前已出版了 GINA 2009 版和 GINA 2011 版。

【发病机制】

哮喘的发病机制极为复杂，尚未完全清楚，与免疫因素，神经、精神和内分泌因素，遗传学背景和神经信号通路密切相关。

1. 免疫因素　气道慢性炎症被认为是哮喘的本质。自 19 世纪 90 年代以来，通过大量临床病理研究发现，无论病程长短、病情轻重，哮喘患者均存在气道慢性炎症改变。新近的研究表明，哮喘的免疫学发病机制为：Ⅰ型树突状细胞(DCⅠ)成熟障碍，分泌白细胞介素(IL)-12 不足，使 Th_0 不能向 Th_1 细胞分化；在 IL-4 诱导下，DCⅡ促进 Th_0 细胞向 Th_2 发育，导致 Th_1(分泌 IFN-γ 减少)/Th_2(分泌 IL-4 增高)细胞功能失衡。Th_2 细胞促进 B 细胞产生大量 IgE(包括抗原特异性 IgE)和分泌炎症细胞因子(包括黏附分子)，刺激其他细胞(如上皮细胞、内皮细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞等)产生一系列炎症介质(如白三烯、内皮素、前列腺素和血栓素 A_2 等)，最终诱发速发型(IgE 增高)变态反应和慢性气道炎症。同时，最新的研究表明调节性 T 细胞(Tr)在调节免疫失衡及维持耐受中具有重要的作用。

2. 神经、精神和内分泌因素　哮喘患儿 β 肾上腺素能受体功能低下和迷走神经张力亢进，或同时伴有 α 肾上腺素能神经反应性增强，从而发生气道高反应性(airway hyperresponsiveness，AHR)。气道的自主神经系统除肾上腺素能和胆碱能神经系统外，尚存在第三类神经，即非肾上

笔记

腺素能非胆碱能(nonadrenergic noncholinergic,NANC)神经系统。NANC 神经系统又分为抑制性 NANC 神经系统(i-NANC)及兴奋性 NANC 神经系统(e-NANC),两者平衡失调,可引起支气管平滑肌收缩。

一些患儿哮喘发作与情绪有关,其原因不明。更常见的是因严重的哮喘发作影响患儿及其家人的情绪。约 2/3 的患儿于青春期哮喘症状完全消失,于月经期、妊娠期和患甲状腺功能亢进时症状加重,均提示哮喘的发病可能与内分泌功能紊乱有关,具体机制不明。

3. 遗传学背景 哮喘具有明显的遗传倾向,患儿及其家庭成员患过敏性疾病和特应质者明显高于正常人群。哮喘为多基因遗传性疾病,已发现许多与哮喘发病有关的基因(疾病相关基因),如 IgE、IL-4、IL-13、T 细胞抗原受体(TCR)等基因多态性。但是,哮喘发病率三十余年来明显增高,不能单纯以基因变异来解释。

4. 神经信号通路 研究发现,在哮喘患者体内存在丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)等神经信号通路的细胞因子、黏附因子和炎性介质对机体的作用,参与气道炎症和气道重塑。

【危险因素】

1. 吸入过敏原(室内:尘螨、动物毛屑及排泄物、蟑螂、真菌等;室外:花粉、真菌等)。
2. 食入过敏原(牛奶、鱼、虾、鸡蛋和花生等)。
3. 呼吸道感染(尤其是病毒及支原体感染)。
4. 强烈的情绪变化。
5. 运动和过度通气。
6. 冷空气。
7. 药物(如阿司匹林等)。
8. 职业粉尘及气体。

以上为诱发哮喘症状的常见危险因素,有些因素只引起支气管痉挛,如运动及冷空气。有些因素可以突然引起哮喘的致死性发作,如药物及职业性化学物质。

【病理和病理生理】

哮喘死亡患儿的肺组织呈肺气肿,大、小气道内填满黏液栓。黏液栓由黏液、血清蛋白、炎症细胞和细胞碎片组成。显微镜显示支气管和毛细支气管上皮细胞脱落,管壁嗜酸性粒细胞和单核细胞浸润,血管扩张和微血管渗漏,基底膜增厚,平滑肌增生肥厚,杯状细胞和黏膜下腺体增生。

气流受阻是哮喘病理生理改变的核心,支气管痉挛、管壁炎症性肿胀、黏液栓形成和气道重塑均是造成患儿气道受阻的原因。

1. 支气管痉挛 急性支气管痉挛为速发型哮喘反应,是 IgE 依赖型介质释放所致(Ⅰ型变态反应),包括肥大细胞释放组胺、前列腺素和白三烯等。

2. 管壁炎症性肿胀 抗原对气道刺激后 6~24 小时发生的气道直径减小是微血管通透性和漏出物增加导致气道黏膜增厚和肿胀所致。伴随或不伴随平滑肌收缩,为迟发型哮喘反应。

3. 黏液栓形成 主要发生于迟发型哮喘,黏液分泌增多,形成黏液栓,重症病例黏液栓广泛阻塞细小支气管,引起严重的呼吸困难,甚至发生呼吸衰竭。

4. 气道重塑 因慢性和反复的炎症损害,可以导致气道重塑(airway remodelling),表现为气道壁增厚和基质沉积、胶原沉积,上皮下纤维化,平滑肌增生和肥大,肌成纤维细胞增殖及黏液腺杯状细胞化生及增生,上皮下网状层增厚,微血管生成。

气道高反应(airway hyperresponsiveness,AHR)是哮喘的基本特征之一,指气道对多种刺激因素,如过敏原、理化因素、运动和药物等呈现高度敏感状态,在一定程度上反映了气道炎症的严重性。气道炎症通过气道上皮损伤、细胞因子和炎症介质的作用引起 AHR。

【临床表现】

咳嗽和喘息呈阵发性发作，以夜间和清晨为重。发作前可有流涕、打喷嚏和胸闷，发作时呼吸困难，呼气相延长伴有喘鸣声。严重病例呈端坐呼吸、恐惧不安、大汗淋漓、面色青灰。

体格检查可见桶状胸、三凹征，肺部满布哮鸣音，严重者气道广泛堵塞，哮鸣音反可消失，称“闭锁肺”（silent lung），是哮喘最危险的体征。肺部粗湿啰音时隐时现，在剧烈咳嗽后或体位变化时可消失，提示湿啰音的产生是位于气管内的分泌物所致。在发作间歇期可无任何症状和体征，有些病例在用力时才可听到哮鸣音。此外，在体格检查中还应注意有无过敏性鼻炎、鼻窦炎和湿疹等。

哮喘发作在合理应用常规缓解药物治疗后，仍有严重或进行性呼吸困难者，称为哮喘危重状态。表现为哮喘急性发作，出现咳嗽、喘息、呼吸困难、大汗淋漓和烦躁不安，甚至表现出端坐呼吸、语言不连贯、严重发绀、意识障碍及心肺功能不全的征象。

【辅助检查】

1. 肺功能检查　肺功能检查主要用于5岁以上患儿。对于第一秒用力呼气量（FEV_1）≥正常预计值70%的疑似哮喘患儿，可选择支气管激发试验（常用组胺或乙酰甲胆碱）测定气道反应性，对于FEV_1<正常预计值70%的疑似哮喘患儿，选择支气管舒张试验评估气流受限的可逆性，支气管激发试验阳性、支气管舒张试验阳性均有助于确诊哮喘。呼气峰流速（PEF）的日间变异率是诊断哮喘和反映哮喘严重程度的重要指标。如日间变异率>20%、使用支气管扩张剂后其值增加20%可以诊断为哮喘。

2. 胸部X线检查　急性期胸部X线正常或呈间质性改变，可有肺气肿或肺不张。胸部X线还可排除肺部其他疾病，如肺炎、肺结核、气管支气管异物和先天性呼吸系统畸形等。

3. 过敏原测试　用多种吸入性过敏原或食物性过敏原提取液所做的过敏原皮肤试验是诊断变态反应的首要工具，提示患者对该变应原过敏与否。目前常用皮肤点刺试验法和皮内试验法。血清特异性IgE测定也很有价值，血清总IgE测定只能反映是否存在特应质。

4. 其他　呼出气一氧化氮（eNO）浓度测定和诱导痰技术在儿童哮喘诊断和病情监测中发挥着一定的作用。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断　中华医学会儿科学分会呼吸学组于2008年修订了我国“儿童支气管哮喘诊断与防治指南”。

（1）儿童哮喘诊断标准

1）反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷，多与接触变应原、冷空气、物理或化学性刺激、呼吸道感染以及运动等有关，常在夜间和（或）清晨发作或加剧。

2）发作时在双肺可闻及散在或弥漫性，以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

3）上述症状和体征经抗哮喘治疗有效或自行缓解。

4）除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。

5）临床表现不典型者（如无明显喘息或哮鸣音），应至少具备以下1项：

A. 支气管激发试验或运动激发试验阳性。

B. 证实存在可逆性气流受限：①支气管舒张试验阳性：吸入速效β_2受体激动剂后15分钟FEV_1增加≥12%；②抗哮喘治疗有效：使用支气管舒张剂和口服（或吸入）糖皮质激素治疗1~2周后FEV_1增加≥12%。

C. PEF每日变异率（连续监测1~2周）≥20%。

符合第1~4条或第4、5条者，可以诊断为哮喘。

（2）咳嗽变异型哮喘诊断标准

笔记

1）咳嗽持续 >4 周，常在夜间和（或）清晨发作或加剧，以干咳为主。

2）临床上无感染征象，或经较长时间抗生素治疗无效。

3）抗哮喘药物诊断性治疗有效。

4）排除其他原因引起的慢性咳嗽。

5）支气管激发试验阳性和（或）PEF 每日变异率（连续监测 1~2 周）≥20%。

6）个人或一级、二级亲属有特应性疾病史，或变应原测试阳性。

以上 1~4 项为诊断的基本条件。由于年幼儿患哮喘其临床特点、治疗及预后均有别于年长儿，中华儿科学会呼吸学组 1988 年提出婴幼儿哮喘诊断标准，从最初的 8 项评分到 1992 年的 5 项评分，直至 1998 年的不评分诊断。婴幼儿哮喘诊断的提出对我国儿童哮喘的早期诊断和防治起到了积极作用。但是根据 GINA 方案以及美国、英国等许多国家的儿童哮喘诊疗指南，哮喘可以发生于儿童的各个年龄段，所以儿童哮喘不应以年龄诊断。尽管不以年龄命名诊断哮喘，但仍需要强调，在哮喘诊断、鉴别诊断、检查、治疗等方面，儿童不同年龄段存在不同特点。

对于年幼儿，哮喘预测指数能有效地用于预测 3 岁内喘息儿童发展为持续性哮喘的危险性。哮喘预测指数：在过去 1 年中喘息 ≥4 次，具有 1 项主要危险因素或 2 项次要危险因素。主要危险因素包括：①父母有哮喘病史；②经医师诊断为特应性皮炎；③有吸入变应原致敏的依据。次要危险因素包括：①有食物变应原致敏的依据；②外周血嗜酸性粒细胞 ≥4%；③与感冒无关的喘息。如哮喘预测指数阳性，建议按哮喘规范治疗。

2. 哮喘的分期与病情的评价 哮喘可分为急性发作期（exacerbation）、慢性持续期（persistent）和临床缓解期（remission）。急性发作期指患者出现以喘息为主的各种症状，其发作持续的时间和程度不尽相同，哮喘急性发作时严重程度评估见表 12-3。慢性持续期指许多患者即使没有急性发作，但在相当长的时间内总是不同频度和（或）不同程度地出现症状（喘息、咳嗽和胸闷），可根据病情严重程度分级或控制水平分级，前者用于初次诊断和既往虽被诊断但尚未按哮喘规范治疗的患儿，作为制定起始治疗方案级别的依据，后者用于评估已规范治疗的哮喘患儿是否达到哮喘治疗目标及指导治疗方案的调整（表 12-4）。临床缓解期指经过治疗或未经治疗症状和体征消失，肺功能（FEV_1 或 PEF）≥80% 预计值，并维持 3 个月以上。

表 12-3 儿童哮喘急性发作期病情严重程度的分级

临床特点	轻度	中度	重度	急性呼吸暂停
呼吸急促	走路时	说话时	休息时	
体位	可平卧	喜坐位	前弓位	
讲话能力	能成句	成短句	说单字	难以说话
精神意识	可有焦虑、烦躁	时有焦虑、烦躁	焦虑、烦躁	嗜睡、意识模糊
呼吸频率	轻度增加	增加	明显增加	减缓或暂停
辅助呼吸肌活动及三凹征	一般没有	可有	通常有	胸腹矛盾运动
哮鸣音	散在，呼气末期出现	响亮、弥漫	响亮、弥漫、双相	减弱甚至消失
脉率（次 / 分）	略增加	增加	明显增加	减慢，不规则
奇脉（kPa）	不存在 <1.33	可有 1.33~3.33	通常有 2.67~5.33	不存在（呼吸肌疲劳）
使用速效 β_2 受体激动剂后 PEF 占正常预计值或本人最佳值的百分比（%）	>80	60~80	<60 或 β_2 受体激动剂作用持续时间 <2 小时	<33

笔记

续表

临床特点	轻度	中度	重度	急性呼吸暂停
PaO_2(吸空气,kPa)	正常	>8.0	<8.0,可能有发绀	呼吸衰竭
$PaCO_2$(kPa)	<6.0	<6.0	≥6.0,短时上升	呼吸衰竭
$PaCO_2$(吸空气,%)	>95	92~95	92~95	<90

注:①正常儿童清醒时呼吸频率上限:<2个月,<60次/分;~12个月,<50次/分;~5岁,<40次/分;~8岁,<30次/分;②正常儿童脉率上限:2~12个月,<160次/分;~2岁,<120次/分;~8岁,<110次/分;③小龄儿童较年长儿和成人更易发生高碳酸血症(低通气);④判断急性发作严重程度时,只要存在某项严重程度的指标(不必全部指标存在),就可归入该严重程度等级;⑤1kPa=7.5mmHg

表 12-4 儿童哮喘控制水平分级

控制程度	日间症状	夜间症状/憋醒	应急缓解药的使用	活动受限	肺功能(≥5岁者适用)	定级标准	急性发作(需使用全身激素治疗)
控制	无(或每周≤2天)	无	无(或每周≤2次)	无	≥正常预计值或本人最佳值的80%	满足前述所有条件	每年0~1次
部分控制	每周>2天或每周≤2天但多次出现	有	每周>2次	有	<正常预计值或本人最佳值的80%	在任何1周内出现前述1项特征	每年2~3次
未控制						在任何1周内出现≥3项“部分控制”中的特征	每年>3次

注:①评估过去2~4周日间症状、夜间症状/憋醒、应急缓解药使用和活动受限情况;②出现任何一次急性发作都应复核维持治疗方案是否需要调整

3. 鉴别诊断 以喘息为主要症状的儿童哮喘应注意与毛细支气管炎、肺结核、气道异物、先天性呼吸系统畸形和先天性心血管疾病相鉴别,咳嗽变异型哮喘(CVA)应注意与支气管炎、鼻窦炎、胃食管反流和嗜酸性粒细胞支气管炎等疾病相鉴别。

【治疗】

哮喘治疗的目标:①有效控制急性发作症状,并维持最轻的症状,甚至无症状;②防止症状加重或反复;③尽可能将肺功能维持在正常或接近正常水平;④防止发生不可逆的气流受限;⑤保持正常活动(包括运动)能力;⑥避免药物不良反应;⑦防止因哮喘而死亡。

治疗原则为长期、持续、规范和个体化治疗。急性发作期治疗重点为抗炎、平喘,以便快速缓解症状;慢性持续期应坚持长期抗炎,降低气道反应性,防止气道重塑,避免危险因素和自我保健。

治疗哮喘的药物包括缓解药物和控制药物。缓解药物能快速缓解支气管收缩及其他伴随的急性症状,用于哮喘急性发作期,包括:①吸入型速效β_2受体激动剂;②全身性糖皮质激素;③抗胆碱能药物;④口服短效β_2受体激动剂;⑤短效茶碱等。控制药物是抑制气道炎症的药物,需长期使用,用于哮喘慢性持续期,包括:①吸入型糖皮质激素(ICS);②白三烯调节剂;③缓释茶碱;④长效β_2受体激动剂;⑤肥大细胞膜稳定剂;⑥全身性糖皮质激素等。

1. 哮喘急性发作期治疗

(1) β_2受体激动剂:β_2受体激动剂是目前最有效、临床应用最广的支气管舒张剂。根据起作用的快慢分为速效和缓慢起效两大类,根据维持时间的长短分为短效和长效两大类。吸入型速效β_2受体激动剂疗效可维持4~6小时,是缓解哮喘急性症状的首选药物,严重哮喘发作时第1小时可每20分钟吸入1次,以后每2~4小时可重复吸入。药物剂量:每次沙丁胺醇2.5~5.0mg或特布他林5~10mg。急性发作病情相对较轻时也可选择短期口服短效β_2受体激动剂,如沙丁

笔记

胺醇和特布他林等。

(2) 糖皮质激素：病情较重的急性病例应给予口服泼尼松短程治疗(1~7 天)，每日 1~2mg/kg，分 2~3 次。一般不主张长期使用口服糖皮质激素治疗儿童哮喘。严重哮喘发作时应静脉给予甲泼尼龙，每日 2~6mg/kg，分 2~3 次输注，或琥珀酸氢化可的松或氢化可的松，每次 5~10mg/kg。一般静脉糖皮质激素使用 1~7 天，症状缓解后即停止静脉用药，若需持续使用糖皮质激素，可改为口服泼尼松。ICS 对儿童哮喘急性发作的治疗有一定的帮助，选用雾化吸入布地奈德悬液，每次 0.5~1mg，每 6~8 小时 1 次。但病情严重时不能以吸入治疗替代全身糖皮质激素治疗，以免延误病情。

(3) 抗胆碱能药物：吸入型抗胆碱能药物，如异丙托溴铵舒张支气管的作用比 β_2 受体激动剂弱，起效也较慢，但长期使用不易产生耐药，不良反应少。

(4) 短效茶碱：短效茶碱可作为缓解药物用于哮喘急性发作的治疗，主张将其作为哮喘综合治疗方案中的一部分，而不单独应用治疗哮喘。需注意其不良反应，长时间使用者最好监测茶碱的血药浓度。

2. 哮喘危重状态的处理

(1) 氧疗：所有危重哮喘患儿均存在低氧血症，需用密闭面罩或双鼻导管提供湿化氧气，初始吸氧浓度以 40% 为宜，流量为 4~5L/min。

(2) 补液、纠正酸中毒：注意维持水、电解质平衡，纠正酸碱紊乱。

(3) 糖皮质激素：全身应用糖皮质激素作为儿童危重哮喘治疗的一线药物，应尽早使用。病情严重时不能以吸入治疗替代全身糖皮质激素治疗，以免延误病情。

(4) 支气管舒张剂的使用：可用：①吸入型速效 β_2 受体激动剂。②氨茶碱静脉滴注。③抗胆碱能药物。④肾上腺素皮下注射，药物剂量：每次皮下注射 1∶1000 肾上腺素 0.01ml/kg，儿童最大不超过 0.3ml。必要时可每 20 分钟使用 1 次，不能超过 3 次。

(5) 镇静剂：可用水合氯醛灌肠，慎用或禁用其他镇静剂；在插管条件下，亦可用地西泮镇静，剂量为每次 0.3~0.5mg/kg。

(6) 抗菌药物治疗：儿童哮喘发作主要由病毒引发，抗菌药物不作为常规应用，如同时发生下呼吸道细菌感染，则选用病原体敏感的抗菌药物。

(7) 辅助机械通气指征：指征为：①持续严重的呼吸困难；②呼吸音减低或几乎听不到哮鸣音及呼吸音；③因过度通气和呼吸肌疲劳而使胸廓运动受限；④意识障碍、烦躁或抑制，甚至昏迷；⑤吸氧状态下发绀进行性加重；⑥ $PaCO_2 \geq 65mmHg$。

3. 哮喘慢性持续期治疗

(1) ICS：ICS 是哮喘长期控制的首选药物，也是目前最有效的抗炎药物，优点是通过吸入，药物直接作用于气道黏膜，局部抗炎作用强，全身不良反应少。通常需要长期、规范吸入 1~3 年甚至更长时间才能起到治疗作用。目前临床上常用的 ICS 有布地奈德、丙酸氟替卡松和丙酸倍氯米松。每 3 个月应评估病情，以决定升级治疗、维持目前治疗或降级治疗。

(2) 白三烯调节剂：分为白三烯合成酶抑制剂和白三烯受体拮抗剂，该药耐受性好，副作用少，服用方便。白三烯受体拮抗剂包括孟鲁司特和扎鲁司特。

(3) 缓释茶碱：缓释茶碱用于长期控制时，主要协助 ICS 抗炎，每日分 1~2 次服用，以维持昼夜的稳定血药浓度。

(4) 长效 β_2 受体激动剂：药物包括福莫特罗、沙美特罗、班布特罗及丙卡特罗等。

(5) 肥大细胞膜稳定剂：肥大细胞膜稳定剂色甘酸钠，常用于预防运动及其他刺激诱发的哮喘。

(6) 全身性糖皮质激素：在哮喘慢性持续期控制哮喘发作过程中，全身性糖皮质激素仅短期在慢性持续期分级为重度持续患儿，长期使用高剂量 ICS 加吸入型长效 β_2 受体激动剂及其他

笔记

控制药物疗效欠佳的情况下使用。

(7) 联合治疗：对病情严重度分级为重度持续和单用ICS病情控制不佳的中度持续的哮喘提倡长期联合治疗，如ICS联合吸入型长效 β_2 受体激动剂、ICS联合白三烯调节剂和ICS联合缓释茶碱。

(8) 特异性免疫治疗：在无法避免接触变应原或药物治疗无效时，可考虑针对过敏原的特异性免疫治疗，需要在有抢救措施的医院进行。对其远期疗效和安全性尚待进一步研究和评价，且过敏原制备的标准化及纯化也有待加强及规范。特异性免疫治疗应与抗炎及平喘药物联用，坚持足够疗程。

【管理与教育】

1. 避免危险因素 应避免接触变应原、积极治疗和清除感染灶，去除各种诱发因素(吸烟、呼吸道感染和气候变化等)。

2. 哮喘的教育与管理 哮喘患儿的教育与管理是提高疗效、减少复发、提高患儿生活质量的重要措施。通过对患儿及家长进行哮喘基本防治知识的教育，调动其对哮喘防治的主观能动性，提高依从性，避免各种危险因素，巩固治疗效果，提高生活质量。教会患儿及其家属正确使用儿童哮喘控制测试(C-ACT)等儿童哮喘控制问卷，以判断哮喘控制水平。

3. 多形式教育 通过门诊教育、集中教育(哮喘之家等活动)、媒体宣传等多种形式，向哮喘患儿及其家属宣传哮喘基本知识。

【预后】

儿童哮喘的预后较成人好，病死率约为2/10万~4/10万，约70%~80%年长后症状不再反复，但仍可能存在不同程度的气道炎症和高反应性，30%~60%的患儿可完全治愈。

第七节 肺炎的分类

肺炎(pneumonia)是指不同病原体或其他因素(如吸入羊水、油类或过敏反应等)所引起的肺部炎症。主要临床表现为发热、咳嗽、气促、呼吸困难和肺部固定性中、细湿啰音。重症患者可累及循环、神经及消化等系统而出现相应的临床症状，如心力衰竭、缺氧中毒性脑病及缺氧中毒性肠麻痹等。

肺炎为婴儿时期重要的常见病，是我国住院小儿死亡的第一位原因，严重威胁小儿健康，被卫生部列为小儿四病防治之一，故加强对本病的防治十分重要。

【分类】

无统一分类，目前常用的有以下几种分类法。

1. 病理分类 大叶性肺炎、支气管肺炎和间质性肺炎。

2. 病因分类

(1) 病毒性肺炎：呼吸道合胞病毒(RSV)占首位，其次为腺病毒(ADV)3、7型，流感病毒，副流感病毒1、2、3型，鼻病毒、巨细胞病毒和肠道病毒等。

(2) 细菌性肺炎：肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、军团菌等。

(3) 支原体肺炎：由肺炎支原体所致。

(4) 衣原体肺炎：由沙眼衣原体(CT)、肺炎衣原体(CP)和鹦鹉热衣原体引起，以CT和CP多见。

(5) 原虫性肺炎：包括肺包虫病、肺弓形虫病、肺血吸虫病、肺线虫病等。

(6) 真菌性肺炎：由白念珠菌、曲霉、组织胞浆菌、隐球菌、肺孢子菌等引起的肺炎，多见于免疫缺陷病及长期使用免疫抑制剂或抗菌药物者。

(7) 非感染病因引起的肺炎：如吸入性肺炎、坠积性肺炎、嗜酸性粒细胞性肺炎(过敏性肺

笔记

炎)等。

3. 病程分类 ①急性肺炎:病程 <1 个月;②迁延性肺炎:病程 1~3 个月;③慢性肺炎:病程 >3 个月。

4. 病情分类 ①轻症:除呼吸系统外,其他系统仅轻微受累,无全身中毒症状;②重症:除呼吸系统出现呼吸衰竭外,其他系统亦严重受累,可有酸碱平衡失调,水、电解质紊乱,全身中毒症状明显,甚至危及生命。

5. 临床表现典型与否分类 ①典型肺炎:肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌等引起的肺炎。②非典型肺炎:肺炎支原体、衣原体、嗜肺军团菌、某些病毒(如汉坦病毒)等引起的肺炎。2002 年冬季和 2003 年春季在我国发生的一种传染性非典型肺炎(infectious atypical pneumonia),世界卫生组织(WHO)将其命名为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS),为新型冠状病毒(coronavirus, CoV)引起,以肺间质病变为主,传染性强,病死率较高;儿童患者临床表现较成人轻,病死率亦较低,传染性亦较弱。还有近年来发生的禽流感病毒所致的肺炎。

6. 肺炎发生的地点分类 ①社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)指原本健康的儿童在医院外获得的感染性肺炎,包括感染了具有明确潜伏期的病原体而在入院后潜伏期内发病的肺炎;②医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP),又称医院内肺炎(nosocomial pneumonia, NP),指患儿入院时不存在、也不处于潜伏期而在入院≥48 小时发生的感染性肺炎,包括在医院感染而于出院 48 小时内发生的肺炎。

临床上如果病原体明确,则按病因分类,有助于指导治疗,否则按病理或其他方法分类。

年龄是儿童 CAP 病原诊断最好的提示,不同年龄组 CAP 病原情况参见表 12-5。

表 12-5 不同年龄组 CAP 病原情况

年龄	常见病原
3 周至 3 月龄	沙眼衣原体;呼吸道合胞病毒、副流感病毒 3 型;肺炎链球菌、百日咳杆菌、金黄色葡萄球菌
4 月龄至 5 岁	呼吸道合胞病毒、副流感病毒、流感病毒、腺病毒和鼻病毒;肺炎链球菌、B 型流感嗜血杆菌;肺炎支原体;结核分枝杆菌
5 岁至青少年	肺炎支原体;肺炎衣原体;肺炎链球菌;结核分枝杆菌

注:病原按照发生频率依次递减的顺序粗略排列

第八节 支气管肺炎

支气管肺炎(bronchopneumonia)是累及支气管壁和肺泡的炎症,为儿童时期最常见的肺炎,2 岁以内儿童多发。一年四季均可发病,北方多发生于冬春寒冷季节及气候骤变时。室内居住拥挤、通风不良、空气污浊,致病微生物增多,易发生肺炎。此外有营养不良、维生素 D 缺乏性佝偻病、先天性心脏病等并存症及低出生体重儿、免疫缺陷者均易发生本病。

【病因】

最常见为细菌和病毒感染,也可由病毒、细菌“混合感染”。发达国家儿童肺炎病原体以病毒为主,主要有 RSV、ADV、流感病毒、副流感病毒及鼻病毒等。发展中国家则以细菌为主,细菌感染仍以肺炎链球菌多见,近年来支原体、衣原体和流感嗜血杆菌感染有增加趋势。病原体常由呼吸道入侵,少数经血行入肺。

【病理】

病理变化以肺组织充血、水肿、炎症细胞浸润为主。肺泡内充满渗出物,经肺泡壁通道(Kohn 孔)向周围组织蔓延,呈点片状炎症病灶。若病变融合成片,可累及多个肺小叶或更为

笔记

广泛。当小支气管、毛细支气管发生炎症时，可导致管腔部分或完全阻塞而引起肺气肿或肺不张。

不同病原体造成肺炎的病理改变亦不同：细菌性肺炎以肺实质受累为主；而病毒性肺炎则以间质受累为主，亦可累及肺泡。临床上支气管肺炎与间质性肺炎常同时并存。

【病理生理】

主要变化是由于支气管、肺泡炎症引起通气和换气障碍，导致缺氧和二氧化碳潴留，从而产生一系列病理生理改变（图 12-1）。

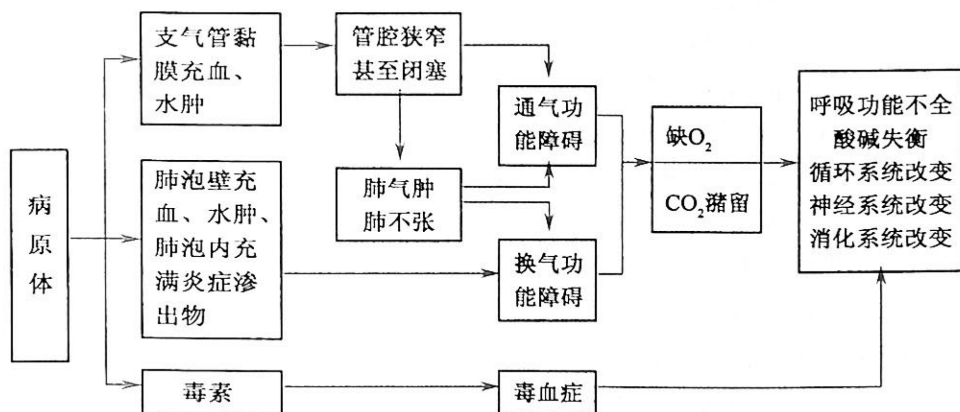


图 12-1　支气管肺炎的病理生理

1. 呼吸功能不全　由于通气和换气障碍，氧进入肺泡以及氧自肺泡弥散至血液和二氧化碳排出均发生障碍，血液含氧量下降，动脉血氧分压（PaO_2）和动脉血氧饱和度（SaO_2）均降低，致低氧血症；血 CO_2 浓度升高。当 SaO_2<85%，还原型血红蛋白 >50g/L 时，则出现发绀。肺炎的早期仅有缺氧，无明显 CO_2 潴留。为代偿缺氧，呼吸和心率加快以增加每分通气量和改善通气血流比。随着病情的进展，通气和换气功能严重障碍，在缺氧的基础上出现 CO_2 潴留，此时 PaO_2 和 SaO_2 下降，$PaCO_2$ 升高，当 PaO_2<50mmHg（6.67kPa）和（或）$PaCO_2$>50mmHg（6.67kPa）时即为呼吸衰竭。为增加呼吸深度以吸进更多的氧，辅助呼吸肌也参与活动，因而出现鼻翼扇动和吸气性凹陷。

2. 酸碱平衡失调及电解质紊乱　严重缺氧时，体内需氧代谢发生障碍，无氧酵解增强，酸性代谢产物增加，加上高热、进食少、脂肪分解等因素，常引起代谢性酸中毒；同时由于二氧化碳排出受阻，可产生呼吸性酸中毒；因此，严重者存在不同程度的混合性酸中毒。6 个月以上的儿童，因呼吸代偿功能稍强，通过加深加快呼吸，加快排出二氧化碳，可致呼吸性碱中毒，血 pH 变化不大，影响较小；而 6 个月以下的儿童，代偿能力较差，二氧化碳潴留往往明显，甚至发生呼吸衰竭。缺氧和二氧化碳潴留导致肾小动脉痉挛而引起水钠潴留，且重症肺炎缺氧时常有抗利尿激素（ADH）分泌增加，加上缺氧使细胞膜通透性改变、钠泵功能失调，使 Na^+ 进入细胞内，造成低钠血症。

3. 心血管系统　病原体和毒素侵袭心肌，引起心肌炎；缺氧使肺小动脉反射性收缩，肺循环压力增高，使右心负荷增加。肺动脉高压和中毒性心肌炎是诱发心力衰竭的主要原因。重症患儿常出现微循环障碍、休克，甚至弥散性血管内凝血（DIC）。

4. 神经系统　严重缺氧和 CO_2 潴留使血与脑脊液 pH 降低，高碳酸血症使脑血管扩张、血流减慢、血管通透性增加，致使颅内压增加。严重缺氧使脑细胞无氧代谢增加，造成乳酸堆积、ATP 生成减少和 Na^+-K^+ 离子泵转运功能障碍，引起脑细胞内钠水潴留，形成脑水肿。病原体的毒素作用亦可引起脑水肿。

5. 胃肠道功能紊乱　低氧血症和病原体毒素可使胃肠黏膜糜烂、出血，上皮细胞坏死脱落，

笔记

导致黏膜屏障功能破坏,使胃肠功能紊乱,出现腹泻、呕吐,甚至发生缺氧中毒性肠麻痹。毛细血管通透性增高,可致消化道出血。

【临床表现】

2岁以下的婴幼儿多见,起病多数较急,发病前数日多先有上呼吸道感染,主要临床表现为发热、咳嗽、气促、肺部固定中细湿啰音。

1. 主要症状 ①发热:热型不定,多为不规则热,亦可为弛张热或稽留热。值得注意的是,新生儿、重度营养不良患儿体温可不升或低于正常。②咳嗽:较频繁,早期为刺激性干咳,极期咳嗽反而减轻,恢复期咳嗽有痰。③气促:多在发热、咳嗽后出现。④全身症状:精神不振、食欲减退、烦躁不安,轻度腹泻或呕吐。

2. 体征 ①呼吸增快:40~80次/分,并可见鼻翼扇动和吸气性凹陷;②发绀:口周、鼻唇沟和指(趾)端发绀,轻症患儿可无发绀;③肺部啰音:早期不明显,可有呼吸音粗糙、减低,以后可闻及固定的中细湿啰音,以背部两侧下方及脊柱两旁较多,于深吸气末更为明显。肺部叩诊多正常,病灶融合时可出现实变体征。

3. 重症肺炎的表现 重症肺炎由于严重的缺氧及毒血症,除有呼吸衰竭外,可发生心血管、神经和消化等系统严重功能障碍。

(1) 心血管系统:可发生心肌炎、心包炎等,有先天性心脏病者易发生心力衰竭。肺炎合并心力衰竭时可有以下表现:①安静状态下呼吸突然加快 >60次/分;②安静状态下心率突然增快 >180次/分;③突然极度烦躁不安,明显发绀,面色苍白或发灰,指(趾)甲微血管再充盈时间延长。以上3项不能用发热、肺炎本身和其他合并症解释。④心音低钝、奔马律,颈静脉怒张;⑤肝脏迅速增大;⑥少尿或无尿,眼睑或双下肢水肿。亦有学者认为上述症状为肺炎本身的表现。

(2) 神经系统:在确诊肺炎后出现下列症状与体征,可考虑为缺氧中毒性脑病:①烦躁、嗜睡,眼球上窜、凝视;②球结膜水肿,前囟隆起;③昏睡、昏迷、惊厥;④瞳孔改变:对光反射迟钝或消失;⑤呼吸节律不整,呼吸心跳解离(有心跳,无呼吸);⑥有脑膜刺激征,脑脊液检查除压力增高外,其他均正常。在肺炎的基础上,除外热性惊厥、低血糖、低血钙及中枢神经系统感染(脑炎、脑膜炎),如有①、②项则提示脑水肿,伴其他一项以上者可确诊。

(3) 消化系统:严重者发生缺氧中毒性肠麻痹时,表现为频繁呕吐、严重腹胀、呼吸困难加重,听诊肠鸣音消失。重症患儿还可呕吐咖啡样物,大便潜血阳性或柏油样便。

(4) 抗利尿激素异常分泌综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH):①血钠≤130mmol/L,血渗透压 <275mmol/L;②肾脏排钠增加,尿钠≥20mmol/L;③临床上无血容量不足,皮肤弹性正常;④尿渗透摩尔浓度高于血渗透摩尔浓度;⑤肾功能正常;⑥肾上腺皮质功能正常;⑦ADH升高。若ADH不升高,则可能为稀释性低钠血症。SIADH与缺氧中毒性脑病有时表现类似,但治疗却完全不同,应注意检查血钠以资鉴别。

(5) DIC:可表现为血压下降、四肢凉、脉速而弱,皮肤、黏膜及胃肠道出血。

【并发症】

早期合理治疗者并发症少见。若延误诊断或病原体致病力强,则可引起并发症,如胸腔积液(如脓胸)、脓气胸、肺大疱、肺不张、支气管扩张等。

1. 脓胸(empyema) 临床表现有高热不退、呼吸困难加重;患侧呼吸运动受限;语颤减弱;叩诊呈浊音;听诊呼吸音减弱,其上方有时可听到管状呼吸音。当积脓较多时,患侧肋间隙饱满,纵隔和气管向健侧移位。胸部X线(立位)示患侧肋膈角变钝,或呈反抛物线状阴影。胸腔穿刺可抽出脓液。

2. 脓气胸(pyopneumothorax) 肺脏边缘的脓肿破裂并与肺泡或小支气管相通,即造成脓气

笔记

胸。表现为突然呼吸困难加剧、剧烈咳嗽、烦躁不安、面色发绀。胸部叩诊积液上方呈鼓音，听诊呼吸音减弱或消失。若支气管破裂处形成活瓣，气体只进不出，形成张力性气胸，可危及生命，必须积极抢救。立位X线检查可见液气面。

3. 肺大疱（pneumatocele）　由于细支气管形成活瓣性部分阻塞，气体进的多、出的少或只进不出，肺泡扩大、破裂而形成肺大疱，可一个亦可多个。体积小者无症状，体积大者可引起呼吸困难。X线可见薄壁空洞。

以上三种并发症多见于金黄色葡萄球菌肺炎、耐药肺炎链球菌肺炎和某些革兰阴性杆菌肺炎（Gram-negative bacillary pneumonia，GNBP）。

【辅助检查】

1. 外周血检查

(1) 白细胞检查：细菌性肺炎白细胞计数升高，中性粒细胞增多，并有核左移现象，胞浆可有中毒颗粒。病毒性肺炎的白细胞计数大多正常或偏低，亦有少数升高者，时有淋巴细胞增高或出现异型淋巴细胞。

(2) C-反应蛋白（CRP）：细菌感染时血清CRP值多上升，非细菌感染时则上升不明显。

(3) 前降钙素（PCT）：细菌感染时可升高，抗菌药物治疗有效时，可迅速下降。

2. 病原学检查

(1) 细菌学检查

1) 细菌培养和涂片：采集气管吸取物、肺泡灌洗液、胸腔积液、脓液和血标本做细菌培养和鉴定，同时进行药物敏感试验对明确细菌性病原和指导治疗有意义。亦可做涂片染色镜检进行初筛试验。

2) 其他检查：血清学检测肺炎链球菌荚膜多糖抗体水平；荧光多重PCR检测细菌特异基因，如肺炎链球菌编码溶血素（ply）基因。

(2) 病毒学检查

1) 病毒分离：感染肺组织、支气管肺泡灌洗液、鼻咽分泌物病毒培养、分离是病毒病原诊断的可靠方法。

2) 病毒抗体检测：经典的方法有免疫荧光试验（IFA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）等。特异性抗病毒IgM升高可早期诊断。血清特异性IgG抗体滴度进行性升高，急性期和恢复期（间隔2~4周）IgG抗体升高≥4倍为阳性，但由于费时太长，往往只作为回顾性诊断，限制了其临床实际应用。

3) 病毒抗原检测：采取咽拭子、鼻咽分泌物、气管吸取物或肺泡灌洗液涂片，或快速培养后细胞涂片，使用病毒特异性抗体（包括单克隆抗体）免疫荧光技术、免疫酶法或放射免疫法可发现特异性病毒抗原。

4) 病毒特异性基因检测：采用核酸分子杂交技术或聚合酶链反应（PCR）、逆转录PCR（reverse transcription PCR）等技术检测呼吸道分泌物中病毒基因片段。

(3) 其他病原学检查

1) 肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*，MP）：①冷凝集试验：≥1∶32为阳性标准，该试验为非特异性，可作为过筛试验；②特异性诊断：包括MP分离培养或特异性IgM和IgG抗体测定。补体结合抗体检测是诊断MP的常用方法；基因探针及PCR技术检测MP的特异性强、敏感性高，但应避免发生污染。

2) 衣原体：能引起肺炎的衣原体为沙眼衣原体（*Chlamydia trachomatis*，CT）、肺炎衣原体（*Chlamydia pneumoniae*，CP）和鹦鹉热衣原体。细胞培养用于诊断CT和CP。直接免疫荧光或吉姆萨染色法可检测CT。其他方法有酶联免疫吸附试验、放射免疫电泳法检测双份血清特异性抗原或抗体，核酸探针及PCR技术检测基因片段。

笔记

3）嗜肺军团菌（*Legionella pneumophila*，LP）：血清特异性抗体测定是目前临床诊断LP感染最常用的实验室证据。

3. 胸部X线检查 早期肺纹理增强，透光度减低；以后两肺下野、中内带出现大小不等的点状或小斑片状影，或融合成大片状阴影，甚至波及节段。可有肺气肿、肺不张。伴发脓胸时，早期患侧肋膈角变钝；积液较多时，可呈反抛物线状阴影，纵隔、心脏向健侧移位。并发脓气胸时，患侧胸腔可见液平面。肺大疱时则见完整薄壁、无液平面的大疱。胸部X线未能显示肺炎征象而临床又高度怀疑肺炎、难以明确炎症部位、需同时了解有无纵隔内病变等，可行胸部CT检查。

【诊断】

支气管肺炎的诊断比较简单，一般有发热、咳嗽、呼吸急促的症状，肺部听诊闻及中、细湿啰音和（或）胸部影像学有肺炎的改变均可诊断为支气管肺炎。

确诊支气管肺炎后应进一步了解引起肺炎的可能病原体和病情的轻重。若为反复发作者，还应尽可能明确导致反复感染的原发疾病或诱因，如原发性或继发性免疫缺陷病、呼吸道局部畸形或结构异常、支气管异物、先天性心脏病、营养不良和环境因素等。此外，还要注意是否有并发症。

【鉴别诊断】

1. 急性支气管炎 一般不发热或仅有低热，全身状况好，以咳嗽为主要症状，肺部可闻及干湿啰音，多不固定，随咳嗽而改变。X线示肺纹理增多、排列紊乱。若鉴别困难，则按肺炎处理。

2. 支气管异物 有异物吸入史，突然出现呛咳，可有肺不张和肺气肿，可资鉴别。若病程迁延，有继发感染则类似肺炎或合并肺炎，需注意鉴别。

3. 支气管哮喘 儿童哮喘可无明显喘息发作，主要表现为持续性咳嗽，X线示肺纹理增多、排列紊乱和肺气肿，易与本病混淆。患儿具有过敏体质，肺功能检查及激发和舒张试验有助于鉴别。

4. 肺结核 一般有结核接触史，结核菌素试验阳性，X线示肺部有结核病灶可资鉴别。粟粒性肺结核可有气促和发绀，从而与肺炎极其相似，但肺部啰音不明显。

【治疗】

采用综合治疗，原则为改善通气、控制炎症、对症治疗、防止和治疗并发症。

1. 一般治疗及护理 室内空气要流通，以温度18~20℃、湿度60%为宜。给予营养丰富的饮食，重症患儿进食困难，可给予肠道外营养。经常变换体位，以减少肺部淤血，促进炎症吸收。注意隔离，以防交叉感染。

注意水、电解质的补充，纠正酸中毒和电解质紊乱，适当的液体补充还有助于气道的湿化。但要注意输液速度，过快可加重心脏负担。

2. 抗感染治疗

（1）抗菌药物治疗：明确为细菌感染或病毒感染继发细菌感染者应使用抗菌药物。

1）原则：①有效和安全是选择抗菌药物的首要原则。②在使用抗菌药物前应采集合适的呼吸道分泌物或血标本进行细菌培养和药物敏感试验，以指导治疗；在未获培养结果前，可根据经验选择敏感药物。③选用的药物在肺组织中应有较高的浓度。④轻症患者口服抗菌药物有效且安全，对重症肺炎或因呕吐等致口服难以吸收者，可考虑胃肠道外抗菌药物治疗。⑤适宜剂量、合适疗程。⑥重症患儿宜静脉联合用药。

2）根据不同病原选择抗菌药物：①肺炎链球菌：青霉素敏感者首选青霉素或阿莫西林；青霉素中介者，首选大剂量青霉素或阿莫西林；耐药者首选头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素；青霉素过敏者选用大环内酯类抗生素，如红霉素等。②金黄色葡萄球菌：甲氧西林敏感者首选苯唑西林

笔记

钠或氯唑西林，耐药者选用万古霉素或联用利福平。③流感嗜血杆菌：首选阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦。④大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌：不产超广谱β内酰胺酶（ESBLs）菌首选头孢他啶、头孢哌酮；产ESBLs菌首选亚胺培南、美罗培南；⑤铜绿假单胞菌（绿脓杆菌）首选替卡西林/克拉维酸。⑥卡他莫拉菌：首选阿莫西林/克拉维酸；⑦肺炎支原体和衣原体：首选大环内酯类抗生素，如阿奇霉素、红霉素及罗红霉素。

3）用药时间：一般应持续至体温正常后5~7天，症状、体征消失后3天停药。支原体肺炎至少使用抗菌药物2~3周。葡萄球菌肺炎在体温正常后2~3周可停药，一般总疗程≥6周。

（2）抗病毒治疗：①利巴韦林（病毒唑）：可口服或静脉点滴，肌注和静点的剂量为10~15mg/（kg·d），可抑制多种RNA和DNA病毒；②α-干扰素（interferon-α，IFN-α）：5~7天为1个疗程，亦可雾化吸入。若为流感病毒感染，可用磷酸奥司他韦（oseltamivir）口服。部分中药制剂有一定抗病毒疗效。

3. 对症治疗

（1）氧疗：有缺氧表现，如烦躁、发绀或动脉血氧分压<60mmHg时需吸氧，多用鼻前庭导管给氧，经湿化的氧气的流量为0.5~1L/min，氧浓度不超过40%。新生儿或婴幼儿可用面罩、氧帐、鼻塞给氧，面罩给氧流量为2~4L/min，氧浓度为50%~60%。

（2）气道管理：及时清除鼻痂、鼻腔分泌物和吸痰，以保持呼吸道通畅，改善通气功能。气道的湿化非常重要，有利于痰液的排出。雾化吸入有助于解除支气管痉挛和水肿。分泌物堆积于下呼吸道，经湿化和雾化仍不能排除，使呼吸衰竭加重时，应行气管插管以利于清除痰液。严重病例宜短期使用机械通气（人工呼吸机），接受机械通气者尤应注意气道湿化、变换体位和拍背，保持气道湿度和通畅。

（3）腹胀的治疗：低钾血症者，应补充钾盐。缺氧中毒性肠麻痹时，应禁食和胃肠减压，亦可使用酚妥拉明（Regitine），每次0.3~0.5mg/kg，加5%葡萄糖20ml静脉滴注，每次最大量≤10mg。

（4）其他：高热患儿可用物理降温，如温热擦身和（或）减少衣物、冷敷（冰袋置于腋窝、腹股沟或头部）；口服对乙酰氨基酚或布洛芬等。若伴烦躁不安，可给予氯丙嗪、异丙嗪，每次各0.5~1.0mg/kg肌注，水合氯醛或苯巴比妥每次5mg/kg肌注。

4. 糖皮质激素 糖皮质激素可减少炎症渗出，解除支气管痉挛，改善血管通透性和微循环，降低颅内压。使用指征为：①严重喘憋或呼吸衰竭；②全身中毒症状明显；③合并感染中毒性休克；④出现脑水肿；⑤胸腔短期有较大量渗出。上述情况可短期应用激素，可用甲泼尼龙1~2mg/（kg·d）、琥珀酸氢化可的松5~10mg/（kg·d）或用地塞米松0.1~0.3mg/（kg·d）加入瓶中静脉点滴，疗程3~5天。

5. 并发症及并存症的治疗

（1）肺炎合并心力衰竭的治疗：吸氧、镇静、利尿、强心、应用血管活性药物。①利尿：可用呋塞米、依他尼酸，剂量为每次1mg/kg，稀释成2mg/ml，静注或加滴壶中静点；亦可口服呋塞米、依他尼酸或氢氯噻嗪等。②强心药：可使用地高辛或毛花苷丙静脉注射。③血管活性药物：常用酚妥拉明每次0.5~1.0mg/kg，最大剂量不超过每次10mg，肌注或静注，必要时间隔1~4小时重复使用；亦可用卡托普利和硝普钠。

（2）肺炎合并缺氧中毒性脑病的治疗：脱水疗法、改善通气、扩血管、止痉、糖皮质激素、促进脑细胞恢复。①脱水疗法：主要使用甘露醇，根据病情每次0.25~1.0g/kg，每6小时1次。②改善通气：必要时应予人工辅助通气、间歇正压通气，疗效明显且稳定后应及时改为正常通气。③扩血管药物：可缓解脑血管痉挛、改善脑微循环，从而减轻脑水肿，常用酚妥拉明、山莨菪碱。酚妥拉明每次0.5~1.0mg/kg，新生儿每次≤3mg，婴幼儿每次≤10mg，静脉快速滴注，每2~6小时1次；山莨菪碱每次1~2mg/kg，视病情需要，可以10~15分钟1次，或2~4小时1次，也可静脉滴注维持。④止痉：一般选用地西泮，每次0.2~0.3mg/kg，静脉注射，1~2小时可重复1次；也

笔记

可采用人工冬眠疗法。⑤糖皮质激素的使用：可非特异性抗炎、减少血管与血脑屏障的通透性，故可用于治疗脑水肿。常用地塞米松，每次 0.25mg/kg，静脉滴注，每 6 小时 1 次，2~3 天后逐渐减量或停药。⑥促进脑细胞恢复的药物：常用的有三磷酸腺苷（ATP）、胞磷胆碱、维生素 B_1 和维生素 B_6 等。

(3) SIADH 的治疗：与肺炎合并稀释性低钠血症治疗是相同的。原则为限制水入量，补充高渗盐水。当血钠为 120~130mmol/L，无明显症状时，主要措施是限制水的摄入量，以缓解低渗状态。如血钠 <120mmol/L，有明显低钠血症症状时，按 3% 氯化钠 12ml/kg 可提高血钠 10mmol/L 计算，先给予 1/2 量，在 2~4 小时内静脉点滴，必要时 4 小时后可重复 1 次。

(4) 脓胸和脓气胸者应及时进行穿刺引流，若脓液黏稠，经反复穿刺抽脓不畅或发生张力性气胸时，宜行胸腔闭式引流。

(5) 对并存佝偻病、贫血、营养不良者，应给予相应治疗。

6. 生物制剂　重症患儿可酌情给予血浆和静脉注射用丙种球蛋白（IVIG），含有特异性抗体，如 RSV-IgG 抗体，可用于重症患儿，IVIG 400mg/（kg·d），3~5 天为 1 个疗程。

【预防】

1. 增强体质，减少被动吸烟，室内通风，积极防治营养不良、贫血及佝偻病等，注意手卫生，避免交叉感染。

2. 针对某些常见细菌和病毒病原，疫苗预防接种可有效降低儿童肺炎患病率。目前已有的疫苗包括肺炎链球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌结合疫苗、流感病毒疫苗等。

第九节　几种不同病原体所致肺炎的特点

一、病毒性肺炎

（一）呼吸道合胞病毒肺炎（respiratory syncytial virus pneumonia）

简称合胞病毒（RSV）肺炎，是最常见的病毒性肺炎。RSV 只有一个血清型，但有 A、B 两个亚型，我国以 A 亚型为主。本病多见于婴幼儿，尤多见于 1 岁以内儿童。一般认为其发病机制是 RSV 对肺的直接侵害，引起间质性炎症，而非变态反应所致，与 RSV 毛细支气管炎不同。临床上轻症患者发热、呼吸困难等症状不重；中、重症者有较明显的呼吸困难、喘憋、口唇发绀、鼻翼扇动及三凹征，发热可为低、中度热和高热。肺部听诊多有中、细湿啰音。X 线表现为两肺可见小点片状、斑片状阴影，部分患儿有不同程度的肺气肿。外周血白细胞总数大多正常。

（二）腺病毒肺炎（adenovirus pneumonia）

腺病毒肺炎为腺病毒（ADV）感染所致，ADV 共有 42 个血清型，引起儿童肺炎最常见的为 3、7 型。ADV 肺炎曾是我国儿童患病率和死亡率最高的病毒性肺炎，占 20 世纪 70 年代前病毒性肺炎的首位，死亡率最高曾达 33%，发病率现在被 RSV 肺炎取代。7 型 ADV 有 15 个基因型，其中 7b 所致肺炎的临床表现典型而严重。本病多见于 6 个月至 2 岁儿童，冬春季节多发。临床特点为起病急骤、高热持续时间长、中毒症状重、啰音出现较晚、X 线改变较肺部体征出现早，易合并心肌炎和多器官功能障碍。症状表现为：①发热：可达 39℃以上，呈稽留热或弛张热，热程长，可持续 2~3 周；②中毒症状重：面色苍白或发灰，精神不振，嗜睡与烦躁交替；③呼吸道症状：咳嗽频繁，呈阵发性喘憋，轻重不等的呼吸困难和发绀；④消化系统症状：腹泻、呕吐和消化道出血；⑤可因脑水肿而致嗜睡、昏迷或惊厥发作。体格检查发现：①肺部啰音出现较迟，多于高热 3~7 天后才出现，肺部病变融合时可出现实变体征；②肝脾增大，由于单核-吞噬细胞系统反应较强所致；③麻疹样皮疹；④出现心率加速、心音低钝等心肌炎、心力衰竭表现；亦可有脑膜刺激征等中枢神经系统体征。X 线特点：①肺部 X 线改变较肺部啰音出现早，

笔记

故强调早期摄片；②大小不等的片状阴影或融合成大病灶，甚至一个大叶；③病灶吸收较慢，需数周或数月。

从20世纪80年代后期至今，ADV的7b型已渐被7d型取代，而7d型引起的肺炎相对较轻且不典型。

ADV肺炎易继发细菌感染。继发细菌感染者表现为持续高热不退；症状恶化或一度好转又恶化；痰液由白色转为黄色脓样；外周血白细胞明显升高，有核左移；胸部X线见病变增多或发现新的病灶。部分ADV肺炎可发展为闭塞性细支气管炎（bronchiolitis obliterans，BO），导致反复喘息。

二、细菌性肺炎

（一）肺炎链球菌肺炎（streptococcus pneumoniae pneumonia）

肺炎链球菌肺炎是5岁以下儿童最常见的细菌性肺炎。肺炎链球菌是人体上呼吸道寄居的正常菌群，可通过空气飞沫传播，也可在呼吸道自体转移。当机体抵抗力降低或大量细菌侵入时，可进入组织或穿越黏膜屏障进入血流引起感染。支气管肺炎是儿童肺炎链球菌肺炎最常见的病理类型（详见上节）。儿童也可表现为大叶性肺炎，多见于年长儿。病变主要表现以纤维素渗出和肺泡炎为主，典型病变可分为充血水肿期、红色肝样变期、灰色肝样变期、溶解消散期。临床起病多急骤，可有寒战、高热可达40℃，呼吸急促、呼气呻吟、鼻翼扇动、发绀，可有胸痛，最初数日多咳嗽不重、无痰，后可有痰呈铁锈色。轻症者神志清醒，重症者可有烦躁、嗜睡、惊厥、谵妄，甚至昏迷等缺氧中毒性脑病表现。亦可伴发休克、急性呼吸窘迫综合征等。胸部体征早期只有轻度叩诊浊音或呼吸音减弱，肺实变后可有典型叩诊浊音、语颤增强及管状呼吸音等。消散期可闻及湿啰音。

胸部X线检查：早期可见肺纹理增强或局限于一个节段的浅薄阴影，以后有大片阴影均匀致密，占全肺叶或一个节段，经治疗后逐渐消散。少数患者出现肺大疱或胸腔积液。支气管肺炎则呈斑片状阴影。

外周血白细胞总数及中性粒细胞均升高，ERS、CRP、PCT增加。

（二）金黄色葡萄球菌肺炎（staphylococcal aureus pneumonia）

病原为金黄色葡萄球菌。由呼吸道入侵或经血行播散入肺。儿童免疫功能低下，故易发生金黄色葡萄球菌肺炎，新生儿、婴幼儿发病率更高。1961年Jevons首先分离到耐甲氧西林金黄色葡萄糖球菌（MRSA），随后的20年间MRSA逐渐成为医院感染的主要病原菌（hospital-associated，HA-MRSA）之一。20世纪80年代社区相关MRSA（community-associated，CA-MRSA）感染病例开始增加。金黄色葡萄球菌肺炎病理改变以肺组织广泛出血性坏死和多发性小脓肿形成为特点。由于病变发展迅速，组织破坏严重，故易形成肺脓肿、脓胸、脓气胸、肺大疱、皮下气肿、纵隔气肿。并可引起败血症及其他器官的迁徙性化脓灶，如化脓性心包炎、脑膜炎、肝脓肿、皮肤脓肿、骨髓炎和关节炎。临床特点为起病急、病情严重、进展快，全身中毒症状明显。发热多呈弛张热型，但早产儿和体弱儿有时可无发热或仅有低热。患者面色苍白、烦躁不安、咳嗽、呻吟、呼吸浅快和发绀，重症者可发生休克。消化系统症状有呕吐、腹泻和腹胀。肺部体征出现较早，两肺有散在中、细湿啰音，发生脓胸、脓气胸和皮下气肿时则有相应体征。发生纵隔气肿时呼吸困难加重。可有各种类型皮疹，如荨麻疹或猩红热样皮疹等。

X线检查：胸部X线可有小片状影，病变发展迅速，甚至数小时内可出现小脓肿、肺大疱或胸腔积液，因此在短期内应重复摄片。病变吸收较一般细菌性肺炎缓慢，重症病例在2个月时可能还未完全消失。

外周血白细胞多数明显增高，中性粒细胞增高伴核左移并有中毒颗粒。婴幼儿和重症患者可出现外周血白细胞减少，但中性粒细胞百分比仍较高。

笔记

(三) 革兰阴性杆菌肺炎(Gram-negative bacillary pneumonia,GNBP)

目前有增多趋势,病原菌以流感嗜血杆菌和肺炎克雷伯杆菌为多,伴有免疫缺陷者常发生铜绿假单胞菌肺炎,新生儿时期易患大肠埃希菌肺炎。革兰阴性杆菌肺炎的病情较重,治疗困难,预后较差。病理改变以肺内浸润、实变、出血性坏死为主。大多先有数日呼吸道感染症状,病情呈亚急性,但全身中毒症状明显,表现为发热、精神萎靡、嗜睡、咳嗽、呼吸困难、面色苍白、口唇发绀,病重者甚至出现休克。肺部听诊可闻及湿啰音,病变融合则有实变体征。

肺部X线改变多种多样,如肺炎克雷伯杆菌肺炎可为肺段或大叶性致密实变阴影,其边缘往往膨胀凸出;铜绿假单胞菌肺炎显示结节状浸润阴影及细小脓肿,可融合成大脓肿;流感嗜血杆菌肺炎可呈粟粒状阴影。GNBP基本改变为支气管肺炎征象,或呈一叶或多叶节段性或大叶性炎症阴影,易见胸腔积液。

三、其他微生物所致肺炎

(一) 肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia)

是学龄儿童及青年常见的一种肺炎,婴幼儿亦不少见。本病全年均可发生,占小儿肺炎的10%~20%,流行年份可达30%。病原体为肺炎支原体(MP),是一种介于细菌和病毒之间的微生物,无细胞壁结构。

热度不一,可呈高热、中等度热或低热,病初有全身不适、乏力、头痛。2~3天后出现发热,体温常达39℃左右,持续1~3周,可伴有咽痛和肌肉酸痛。

咳嗽为本病突出的症状,一般于病后2~3天开始,初为干咳,后转为顽固性剧咳,常有黏稠痰液,偶带血丝,少数病例可类似百日咳样阵咳,可持续1~4周。肺部体征多不明显,甚至全无。少数可闻及干、湿啰音,但多很快消失,故体征与剧咳及发热等临床症状不一致,为本病特点之一。婴幼儿起病急,病程长,病情较重,表现为呼吸困难、喘憋、喘鸣音较为突出,肺部啰音比年长儿多。

部分患儿可有皮疹、血管栓塞、溶血性贫血、脑膜炎、心肌炎、肾炎、吉兰-巴雷综合征等肺外表现。

X线检查:本病的重要诊断依据为肺部X线改变。特点为:①支气管肺炎;②间质性肺炎;③均匀一致的片状阴影似大叶性肺炎改变;④肺门阴影增浓。上述改变可相互转化,有时一处消散,而另一处又出现新的病变,即所谓游走性浸润;有时呈薄薄的云雾状浸润影。亦可有胸腔积液。体征轻而X线改变明显是肺炎支原体肺炎的又一特点。

(二) 衣原体肺炎(chlamydial pneumonia)

是由衣原体引起的肺炎,包括沙眼衣原体(CT)、肺炎衣原体(CP)、鹦鹉热衣原体和家畜衣原体。与人类关系密切的为CT和CP,偶见鹦鹉热衣原体肺炎。

1. 沙眼衣原体肺炎 CT肺炎主要通过母婴垂直传播而感染。①主要见于婴儿,多为1~3个月婴儿。②起病缓慢,多不发热或仅有低热,一般状态良好。③开始可有鼻塞、流涕等上呼吸道感染症状,1/2的患儿有结膜炎。④呼吸系统主要表现为呼吸增快和具有特征性的阵发性不连贯咳嗽,一阵急促咳嗽后继以一短促的吸气,但无百日咳样回声。阵咳可引起发绀和呕吐,亦可有呼吸暂停。⑤肺部偶闻及干、湿啰音,甚至捻发音和哮鸣音。⑥X线可显示双侧间质性或小片状浸润,双肺过度充气。CT肺炎也可急性发病,迅速加重,造成死亡,有报告89例CT肺炎中猝死3例。

2. 肺炎衣原体肺炎 ①多见于学龄儿童;②大部分为轻症,发病常隐匿;③无特异性临床表现,早期多为上呼吸道感染的症状,咽痛、声音嘶哑、发热;④呼吸系统最多见的症状是咳嗽,1~2周后上呼吸道感染症状逐渐消退而咳嗽逐渐加重,并出现下呼吸道感染征象,如未经有效治疗,则咳嗽可持续1~2个月或更长;⑤肺部偶闻及干、湿啰音或哮鸣音;⑥X线可见到肺炎病灶,多

笔记

为单侧下叶浸润，也可为广泛单侧或双侧性病灶。

（李昌崇）

参考文献

1. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis.Diagnosis and Management of Bronchiolitis.Pediatrics，2006，118：1774-1793.

2. Bronchiolitis Guideline Team，Cincinnati Children's Hospital Medical Center：Evidence-based care guideline for management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less with a first time episode．Guideline 1，pages 1-16，2010.

3. 江载芳．实用小儿呼吸病学．北京：人民卫生出版社，2010.

4. 中华医学会儿科学分会呼吸学组，《中华儿科杂志》编辑委员会(2008 年修订). 儿童支气管哮喘诊断与防治指南．中华儿科杂志，2008，46：745-753.

5. WHO/ NHLBI Workshop Report.National Heart，Lung，and Blood Institute.Global Strategy for the Diagnosis，and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger，2009.

6. WHO/ NHLBI Workshop Report.National Heart，Lung，and Blood Institute.Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger，2009.

7. WHO/ NHLBI Workshop Report.National Heart，Lung，and Blood Institute.Global Strategy for Asthma Management and Prevention，Revised，2011.

8. 李昌崇．儿童支气管哮喘基础与临床．北京：人民卫生出版社，2010.

9. 江载芳，申昆玲．肺炎 // 胡亚美，江载芳．诸福棠实用儿科学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2002：174-1206.

10. 中华医学会儿科学分会呼吸学组，中华医学会中华儿科杂志编辑委员会．儿童社区获得性肺炎管理指南（试行）（上）. 中华儿科杂志，2007，45(2)：83-90.

11. 中华医学会儿科学分会呼吸学组，中华医学会中华儿科杂志编辑委员会．儿童社区获得性肺炎管理指南（试行）（上）. 中华儿科杂志，2007，45(3)：223-230.

12. Harris M，Clark J，Coote N，et al.British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children：update 2011.Thorax，2011，66 (Suppl 2)：ii1-23.

13. Bradley JS，Byington CL，Shah SS，et al.The management of community-acquiredpneumonia in infants and children older than 3 months of age：clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.Clin Infect Dis，2011，53(7)：e25-76.

笔记

第十三章　心血管系统疾病

第一节　正常心血管解剖生理

一、心脏的胚胎发育

人类胚胎早期，在22天左右原始心管形成。至胎龄22~24天，在一系列基因的调控下，由头至尾，形成了动脉干、心球、心室、心房与静脉窦等结构。与此同时，心管发生扭转，心球转至右尾侧位，心管逐渐扭曲旋转，心室的扩展和伸张较快，因此渐渐向腹面突出，这样使出自心球、原来处于心管前后两端的动脉总干和静脉窦都位于心脏的前端。心脏的流入及流出孔道并列在一端，四组瓣膜环也连在一起，组成纤维支架。

至胚胎29天左右，心脏外形基本形成，但此时心脏仍为单一的管道。房和室的最早划分为房室交界的背面和腹面长出心内膜垫，背侧内膜垫与腹侧内膜垫相互融合成为中间的分隔结构，将房室分隔开。心房的左右之分起始于胚胎第3周末，在心房腔的前背部长出一镰状隔，为第一房间隔，其下缘向心内膜垫生长，暂时未长合时所留孔道名第一房间孔。在第一房间孔未闭合前，第一房间隔的上部形成另一孔，名第二房间孔，这样使左右心房仍保持相通。至胚胎第5~6周，于第一房间隔右侧又长出一镰状隔，名第二房间隔，此隔在向心内膜垫延伸过程中，其游离缘留下一孔道，名卵圆孔，此孔与第一房间隔的第二房间孔上下相对。随着心脏继续成长，第一房间隔与第二房间隔渐渐接近而黏合，第二房间孔被第二房间隔完全掩盖，即卵圆孔处第一房间隔紧贴着作为此孔的幕帘，血流可由右侧推开幕帘流向左侧，反向时幕帘遮盖卵圆孔而阻止血液自左心房流向右心房（图13-1）。心房内分隔形成时，由心室底部突出室间隔基胚并向房室管方向生长，使心室分成左右两半，至胚胎第7周时室间隔上缘的结缔组织、漏斗部及心内膜

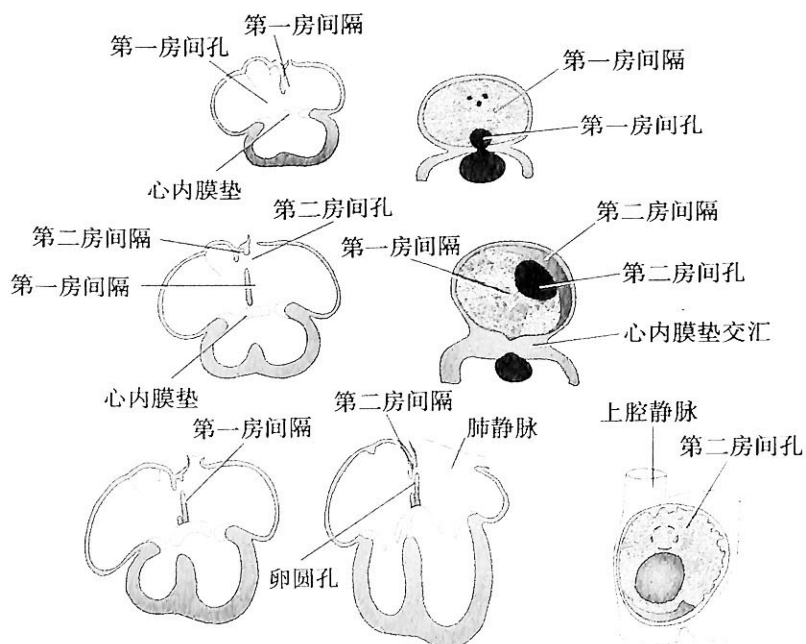


图13-1　人类胚胎30天左右心房间隔的发育过程

笔记

垫融合成膜部室间隔，使室间孔完全闭合。心室间隔的形成有三个来源：①肌隔，由原始心室底壁向上生长，部分地将左右二室分开；②心内膜垫向下生长与肌隔相合，完成室间隔；③小部分为动脉总干及心球分化成主动脉与肺动脉时的中隔向下延伸的部分。后两部分形成室间隔的膜部。室间隔发育过程中任何部分出现异常即可出现室间隔缺损，其中以室间隔膜周部缺损最常见。二尖瓣、三尖瓣分别由房室交界的左右侧及腹背侧心内膜垫及圆锥隔所组成（图 13-2）。

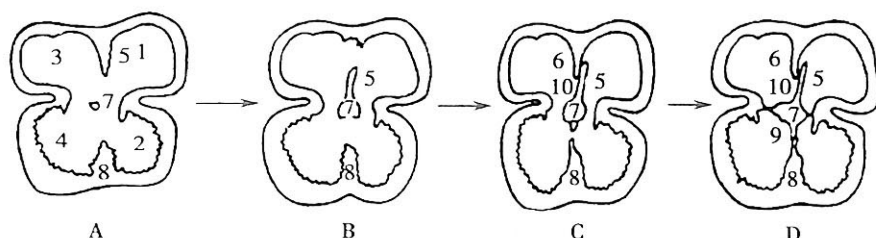


图 13-2　人类室间隔的发育

1，左心房；2，左心室；3，右心房；4，右心室；5，第一房间隔；6，第二房间隔；7，心内膜垫；8，室隔肌部；9，室隔膜部；10，卵圆孔

原始的心脏出口是一根动脉总干，在总干的内层对侧各长出一纵嵴，两者在中央轴相连，将总干分为主动脉与肺动脉。由于该纵隔自总干分支处成螺旋形向心室生长，使肺动脉向前、向右旋转与右心室连接，主动脉向左、向后旋转与左心室连接。如该纵隔发育遇障碍，分隔发生偏差或扭转不全，则可造成主动脉骑跨或大动脉错位等畸形。

原始心脏于胚胎第 2 周开始形成后，约于第 4 周起有循环作用，至第 8 周房室间隔已完全长成，即成为四腔心脏。先天性心脏畸形的形成主要就是在这一时期。

二、胎儿新生儿循环转换

（一）正常胎儿循环

胎儿时期的营养和气体代谢是通过脐血管和胎盘与母体之间以弥散方式而进行交换的。由胎盘来的动脉血经脐静脉进入胎儿体内，至肝脏下缘，约 50% 的血流入肝与门静脉血流汇合，另一部分经静脉导管入下腔静脉，与来自下半身的静脉血混合，共同流入右心房。由于下腔静脉瓣的阻隔，使来自下腔静脉的混合血（以动脉血为主）流入右心房后，约 1/3 经卵圆孔流入左心房，再经左心室流入升主动脉，主要供应心脏、脑及上肢；其余的流入右心室。从上腔静脉回流的来自上半身的静脉血，流入右心房后绝大部分流入右心室，与来自下腔静脉的血一起进入肺动脉。由于胎儿肺脏处于压缩状态，故肺动脉的血只有少量流入肺脏，经肺静脉回到左心房，而约 80% 的血液经动脉导管与来自升主动脉的血汇合后进入降主动脉（以静脉血为主），供应腹腔器官及下肢，同时经过脐动脉流回胎盘，换取营养及氧气。故胎儿期供应脑、心、肝及上肢的血氧量远远较下半身为高（图 13-3）。右心室在胎儿期不仅要克服体循环的阻力，同时承担着远较左心室多的容量负荷。

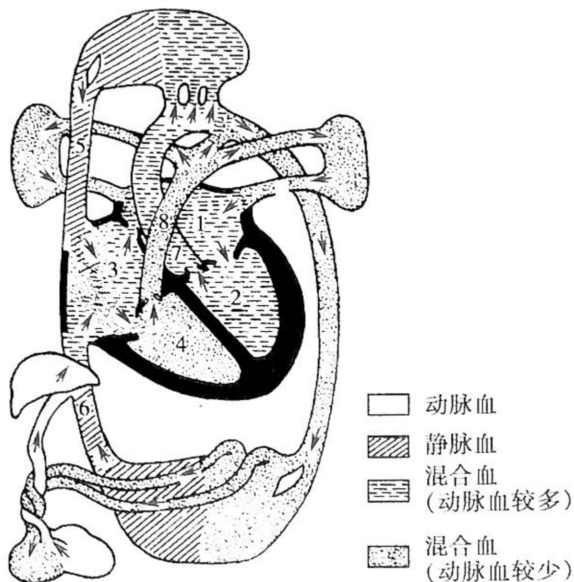


图 13-3　正常胎儿循环特点

笔记

（二）出生后血液循环的改变

出生后脐血管被阻断，呼吸建立，肺泡扩张，肺小动脉管壁肌层逐渐退化，管壁变薄并扩张，肺循环压力下降。从右心经肺动脉流入肺脏的血液增多，使肺静脉回流至左心房的血量也增多，左心房压力因而增高。当左心房压力超过右心房时，卵圆孔瓣膜先在功能上关闭，到出生后5~7个月，解剖上大多闭合。自主呼吸使血氧增高，动脉导管壁平滑肌受到刺激后收缩，同时，低阻力的胎盘循环由于脐带结扎而终止，体循环阻力增高，动脉导管处逆转为左向右分流，高的动脉氧分压加上出生后体内前列腺素的减少，使导管逐渐收缩、闭塞，最后血流停止，成为动脉韧带。足月儿约80%在生后10~15小时形成功能性关闭。约80%的婴儿于生后3个月、95%的婴儿于生后1年内形成解剖性关闭。若动脉导管持续未闭，可认为有畸形存在。脐血管则在血流停止后6~8周完全闭锁，形成韧带。

第二节 儿童心血管病检查方法

一、病史和体格检查

在小儿心血管病的诊断中，病史和体格检查具有重要的价值。仔细的病史询问和体格检查，对疾病的发生发展、诊疗过程及后续的诊断性检查的安排提供重要线索。

（一）病史询问

小儿时期，尤其是3岁以内婴幼儿的心血管疾患以先天性心脏病最常见。心脏杂音、青紫及心功能不全是先天性心脏病患者最常见的就诊原因，其出现时间及演变对疾病的诊断、治疗决策、预后判断有重要意义。反复的肺炎、心功能不全、生长发育迟缓是大量左向右分流的证据；左心房或肺动脉扩张压迫喉返神经可引起声音嘶哑。婴幼儿的心功能不全以呼吸浅促、喂养困难、易出汗更突出。有青紫者应注意排除呼吸系统疾病，还要询问有无蹲踞、缺氧发作。一些后天获得性心血管疾病，如川崎病，主要见于3岁以下小儿，临床上的皮肤、黏膜、淋巴结等的表现独特。风湿性心脏病多见于年长儿，注意有无咽痛、游走性关节痛、舞蹈病等病史。对胸闷、心悸、心前区疼痛者应注意心律失常、心肌疾病。病史询问中还要注意母孕早期有无病毒感染、放射线接触、有害药物应用史及有无家族遗传性疾病史。许多先天性心脏病与遗传性疾病有关，肥厚型心肌病常有阳性家族史。

（二）体格检查

1. 全身检查 评价生长发育，注意特殊面容及全身合并畸形、精神状态、体位和呼吸频率。检查口唇、鼻尖、指(趾)端等毛细血管丰富部位有无发绀，青紫6个月至1年后可出现杵状指(趾)。皮肤黏膜瘀点是感染性心内膜炎血管栓塞的表现；皮下小结、环形红斑是风湿热的主要表现之一。注意颈动脉搏动，肝颈静脉回流征，肝脾大小、质地及有无触痛，下肢有无水肿。

2. 心脏检查

(1) 视诊：心前区有无隆起，心尖搏动的位置、强弱及范围。心前区隆起者多示有心脏扩大，应注意与佝偻病引起的鸡胸相鉴别。正常<2岁的小儿，心尖搏动见于左第4肋间，其左侧最远点可达锁骨中线外1cm；5~6岁时在左第5肋间，锁骨中线上。正常的心尖搏动范围不超过2~3cm^2，若心尖搏动强烈、范围扩大，提示心室肥大。左心室肥大时，心尖搏动最强点向左下偏移；右心室肥大时，心尖搏动弥散，有时扩散至剑突下。心尖搏动减弱见于心包积液和心肌收缩力减弱。右位心的心尖搏动则见于右侧。消瘦者心尖搏动易见，而肥胖者相反。

(2) 触诊：进一步确定心尖搏动的位置、强弱及范围，心前区有无抬举感及震颤。左第5~6肋间锁骨中线外的抬举感为左心室肥大的佐证，胸骨左缘第3~4肋间和剑突下的抬举感提示右心室肥大。震颤的位置有助于判断杂音的来源。

笔记

(3) 叩诊：可粗略估计心脏的位置及大小。

(4) 听诊：注意心率的快慢、节律是否整齐，第一、第二心音的强弱，是亢进、减弱还是消失，有无分裂，特别是肺动脉瓣区第二心音(P_2)意义更大。P_2亢进提示肺动脉高压，而减弱则支持肺动脉狭窄的诊断；正常儿童在吸气时可有生理性P_2分裂，P_2固定性分裂是房间隔缺损的独特体征。杂音对鉴别先天性心脏病的类型有重要意义，需注意其位置、性质、响度、时相及传导方向。

3. 周围血管征　比较四肢脉搏及血压，如股动脉搏动减弱或消失，下肢血压低于上肢，提示主动脉缩窄。脉压增宽、伴有毛细血管搏动和股动脉枪击音，提示动脉导管未闭或主动脉瓣关闭不全等。

二、特殊检查

(一) 普通X线检查

X线平片是适用小儿先天性心脏病(congenital heart disease，CHD)诊断的常用手段。具有价格低廉、方法简便、辐射量小和易于复查的优点。包括胸部透视和摄片，透视可动态观察心脏和大血管的搏动、位置、形态以及肺血管的粗细、分布，但不能观察细微病变。摄片可弥补这一缺点，并留下永久记录，常规拍摄正位片，必要时辅以心脏三位片。分析心脏病X线片时，应注意以下几点：

1. 摄片质量要求　理想的胸片应为吸气相拍摄，显示肺纹理清晰，对比良好，心影轮廓清晰，心影后的胸椎及椎间隙可见。

2. 测量心胸比值　年长儿应小于50%，婴幼儿小于55%，呼气相及卧位时心胸比值增大。

3. 肺血管阴影，是充血还是缺血，有无侧支血管形成。

4. 心脏的形态、位置及各房室有无增大，血管有无异位，肺动脉段是突出还是凹陷，主动脉结是增大还是缩小。

5. 确定有无内脏异位症　注意肝、胃泡及横膈的位置，必要时可摄增高电压(100~140kV)的高kV胸片，观察支气管的形态。

(二) 心电图

心电图对心脏病的诊断有一定的帮助，对各种心律失常具有特异性，对房室肥大、传导阻滞、电解质紊乱及药物中毒等有提示意义，对心脏位置及心肌病变也有重要的参考价值，24小时动态心电图及各种负荷心电图可提供更多的信息。

在分析小儿心电图时应注意年龄的影响：

1. 年龄越小，心率越快，各间期及各波时限较短，有些指标的正常值与成人有差别。

2. QRS综合波以右心室占优势，尤其在新生儿及婴幼儿，随着年龄增长逐渐转为左心室占优势。

3. 右胸前导联的T波在不同年龄有一定改变，如生后第1天，V_1导联T波直立，4~5天后T波转为倒置或双相。

(三) 超声心动图

超声心动图是一种无创检查技术，不仅可以提供详细的心脏解剖结构信息，还能提供心脏功能及部分血流动力学信息，有以下几种：

1. M型超声心动图　能显示心脏各层结构，特别是瓣膜的活动，常用于测量心腔、血管内径，结合同步记录的心电图和心音图可计算多种心功能指标。

2. 二维超声心动图　是目前各种超声心动图的基础，可实时地显示心脏和大血管各解剖结构的活动情况，以及它们的空间毗邻关系。经食管超声使解剖结构显示更清晰，已用于心脏手术和介入性导管术中，进行监护及评估手术效果。

3. 多普勒超声　有脉冲波多普勒、连续波多普勒及彩色多普勒血流显像三种，可以检测血

笔记

流的方向及速度，并换算成压力阶差，可用于评估瓣膜、血管的狭窄程度，估算分流量及肺动脉压力，评价心功能等。

4. 三维超声心动图 成像直观、立体感强、易于识别，还可对图像进行任意切割，充分显示感兴趣区，为外科医师模拟手术进程与切口途径选择提供了丰富的信息。

超声心动图检查已经能为绝大多数的先天性心脏病作出准确的诊断并为外科手术提供足够的信息，已部分取代了心脏导管及造影术，而且能在胎儿期作出部分先天性心脏病的诊断。

（四）心导管检查

是先天性心脏病进一步明确诊断和决定手术前的重要检查方法之一，根据检查部位不同分为右心导管检查、左心导管检查两种。右心导管检查系经皮穿刺股静脉，插入不透X线的导管，经下腔静脉、右心房、右心室至肺动脉；左心导管检查时，导管经股动脉、降主动脉逆行至左心室。检查时可探查异常通道，测定不同部位的心腔、大血管的血氧饱和度、压力，进一步计算心排血量、分流量及血管阻力。通过肺小动脉楔入压测定可以评价肺高压患者的肺血管床状态，对左心房入口及出口病变、左心室功能等有一定意义。连续压力测定可评价瓣膜或血管等狭窄的部位、类型、程度。此外经心导管检查还可进行心内膜活体组织检查、电生理测定。

（五）心血管造影

心导管检查时，根据诊断需要将导管顶端送到选择的心腔或大血管，并根据观察不同部位病损的要求采用轴向（成角）造影，同时进行快速摄片或电影摄影，以明确心血管的解剖畸形，尤其对复杂性先天性心脏病及血管畸形，心血管造影仍是重要的检查手段。数字减影造影技术（DSA）的发展及新一代造影剂的出现降低了心血管造影对人体的伤害，使诊断更精确。

（六）放射性核素心血管显像

小儿心血管疾病的放射性核素示踪技术主要用于心功能的测定、左向右分流定量分析和了解心肌缺血状况。常用的放射性核素为^{99m}Tc，静脉注射后，应用γ闪烁照相机将放射性核素释放的γ射线最终转换为点脉冲，所有的数据均由计算机记录、存储，并进行图像重组及分析。

（七）磁共振成像

磁共振成像（MRI）具有无电离辐射损伤、多剖面成像能力等特点，有多种技术选择，包括自旋回波技术（SE）、电影MRI、磁共振血管造影（MRA）及磁共振三维成像技术等。常用于主动脉弓等流出道畸形的诊断，并已经成为复杂畸形诊断的重要补充手段。

（八）计算机断层扫描

电子束计算机断层扫描（EBCT）和螺旋型CT已应用于心血管领域。对下列心脏疾病有较高的诊断价值：心外大血管异常及其分支的病变；心脏瓣膜、心包和血管壁钙化，心腔肿块、心包缩窄、心肌病等。

第三节 先天性心脏病概述

先天性心脏病（congenital heart disease，CHD）是胎儿期心脏及大血管发育异常所致的先天性畸形，是小儿最常见的心脏病。流行病学调查资料提示，先天性心脏病的发病率在活产婴儿中为6‰~10‰；若包括出生前已死亡的胎儿，本病的发病率更高。国内对上海市两个区调查了2万多名活产婴儿，发现本病在生后第1年的发病率为6.9‰。估计我国每年约出生15万患有先天性心脏病的新生儿，如未经治疗，约1/3的患儿在生后1年内可因病情严重和复杂畸形而死亡。各类先天性心脏病的发病情况以室间隔缺损最多，其次为房间隔缺损、动脉导管未闭和肺动脉瓣狭窄（pulmonary stenosis，PS）。法洛四联症则是存活的发绀型先天性心脏病中最常见者。

近年来随着科学技术的不断发展，先天性心脏病的介入治疗，如关闭动脉导管、房间隔缺损和室间隔缺损，应用球囊导管和支架扩张狭窄的瓣膜和血管等技术的发展为先天性心脏病的治

笔记

疗开辟了崭新的途径。心脏外科手术方面，体外循环、深低温麻醉下心脏直视手术的发展以及带瓣管道的使用不仅使大多数常见先天性心脏病根治手术的效果大为提高，新生儿期复杂心脏畸形手术成功率不断提高，先天性心脏病的预后已大为改观。

【病因和预防】

先天性心脏病发病与遗传、母体和环境因素有关。

遗传因素既有单基因的遗传缺陷，如 Holt-Oram 综合征与 TBX5 基因突变相关，Williams 综合征与 Elastin 基因缺陷相关，马方综合征与 Fibrillin 基因缺陷相关。遗传因素也可表现为染色体畸变，如唐氏综合征（Down 综合征）、18- 三体综合征（Edward 综合征）。但是大多数先天性心脏病是多基因的遗传缺陷。

母体因素主要为母体的感染和疾病，特别是母孕早期患病毒感染，如风疹、流行性感冒、流行性腮腺炎和柯萨奇病毒感染等，或罹患代谢性疾病，如糖尿病、高钙血症、苯丙酮尿症等；其他如孕母缺乏叶酸、接触放射线、服用药物（抗癌药、抗癫痫药等）、宫内缺氧等，均可能与发病有关。

虽然如此，大多数先天性心脏病患者的病因尚不清楚，目前认为 85% 以上先天性心脏病的发生可能是胎儿周围环境因素与遗传因素相互作用的结果。因此，加强孕妇的保健，特别是在妊娠早期适量补充叶酸，积极预防风疹、流感等病毒性疾病，以及避免与发病有关的因素接触，保持健康的生活方式等都对预防先天性心脏病具有积极的意义。

【分类】

先天性心脏病有多种分类方法。可根据左、右两侧及大血管之间有无分流进行分类。

1. 左向右分流型（潜伏青紫型） 正常情况下，由于体循环压力高于肺循环，故平时血液从左向右分流而不出现青紫。当剧哭、屏气或任何病理情况下致使肺动脉或右心室压力增高并超过左心压力时，则可使血液自右向左分流而出现暂时性青紫，如室间隔缺损、动脉导管未闭和房间隔缺损等。

2. 右向左分流型（青紫型） 某些原因（如右心室流出道狭窄）致使右心压力增高并超过左心，使血流经常从右向左分流时，或因大动脉起源异常，使大量静脉血流入体循环，均可出现持续性青紫，如法洛四联症和大动脉转位等。

3. 无分流型（无青紫型） 即心脏左、右两侧或动、静脉之间无异常通路或分流，如肺动脉狭窄和主动脉缩窄等。

第四节　常见先天性心脏病

一、房间隔缺损

房间隔缺损（atrial septal defect）是由于原始心房间隔发育、融合、吸收等异常所致。该病的发病率约为活产婴儿的 1/1500，占先天性心脏病发病总数的 5%~10%。也是成人最常见的先天性心脏病之一，男女性别比例为 1∶2。

【病理解剖】

根据胚胎发生，房间隔缺损可分为以下 4 个类型：

1. 原发孔型房间隔缺损 也称为Ⅰ孔型房间隔缺损，约占 15%，缺损位于心内膜垫与房间隔交界处。常合并二尖瓣或三尖瓣裂缺，此时又称为部分型房室间隔缺损。

2. 继发孔型房间隔缺损 最为常见，约占 75%。缺损位于房间隔中心卵圆窝部位，亦称为中央型。

3. 静脉窦型房间隔缺损 约占 5%，分上腔型和下腔型。上腔静脉窦型的缺损位于上腔静脉入口处，右上肺静脉常经此缺损异位引流入右心房。下腔静脉型缺损位于下腔静脉入口处，

笔记

常合并右下肺静脉异位引流入右心房，此种情况常见于弯刀综合征（scimitar syndrome）。

4. **冠状静脉窦型房间隔缺损** 约占2%，缺损位于冠状静脉窦上端与左心房间，造成左心房血流经冠状静脉窦缺口分流入右心房。此型缺损常合并左侧上腔静脉残存、左右侧房室瓣狭窄或闭锁、完全性房室间隔缺损、无脾综合征、多脾综合征等。部分性冠状静脉窦隔缺损可单发或多发。

【病理生理】

出生后左心房压逐渐高于右心房，房间隔缺损时则出现左向右分流，分流量与缺损大小、两侧心房压力差及心室的顺应性有关。生后初期左、右心室壁厚度相似，顺应性也相近，故分流量不多。随年龄增长，肺血管阻力及右心室压力下降，右心室壁较左心室壁薄，右心室充盈阻力也较左心室低，故分流量增加。由于右心血流量增加，舒张期负荷加重，故右心房、右心室增大（图13-4）。肺循环血量增加，压力增高，晚期可导致肺小动脉肌层及内膜增厚，管腔狭窄，引起肺动脉高压，使左向右分流减少，甚至出现右向左分流，临床出现发绀。

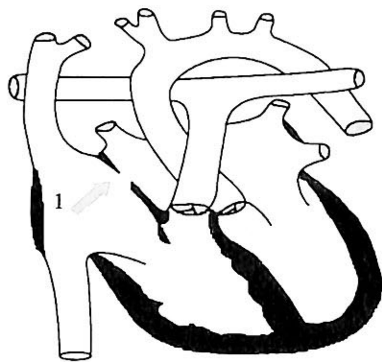


图13-4 继发孔型房间隔缺损模式图
1.继发孔型房间隔缺损

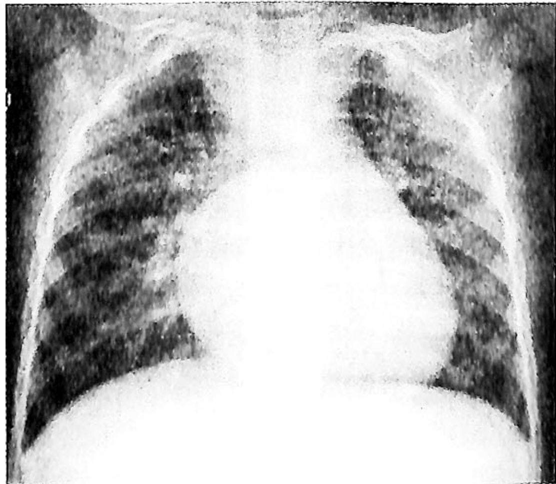
【临床表现】

症状出现的早晚和轻重取决于缺损的大小。缺损小的可无症状，仅在体格检查时发现胸骨左缘第2~3肋间有收缩期杂音。缺损较大时分流量也大，导致肺充血、体循环血流量不足，表现为体形瘦长、面色苍白、乏力、多汗、活动后气促和生长发育迟缓。由于肺循环血流增多而易反复发生呼吸道感染，严重者早期发生心力衰竭。

多数患儿在婴幼儿期无明显体征，以后心脏增大，前胸饱满，搏动活跃，少数大缺损分流量大者可扪及震颤。听诊有以下4个特点：①第一心音亢进，肺动脉第二心音增强。②由于右心室容量增加，收缩时喷射血流时间延长，肺动脉瓣关闭更落后于主动脉瓣，出现不受呼吸影响的第二心音固定分裂。③由于右心室增大，大量的血流通过正常肺动脉瓣时（形成相对狭窄）在左第2肋间近胸骨旁可闻及2~3级喷射性收缩期杂音。④当肺循环血流量超过体循环达1倍以上时，则在胸骨左下第4~5肋间隙处可出现三尖瓣相对狭窄的短促与低频的舒张早中期杂音，吸气时更响，呼气时减弱。随着肺动脉高压的进展，左向右分流可逐渐减少，第二心音增强，固定性分裂消失，收缩期杂音缩短，舒张期杂音消失，但可出现肺动脉瓣及三尖瓣关闭不全的杂音。

【辅助检查】

1. **X线表现** 对分流较大的房间隔缺损具有诊断价值。心脏外形轻至中度增大，以右心房及右心室为主，心胸比大于0.5。肺动脉段突出，肺叶充血明显，主动脉影缩小。透视下可见肺动脉总干及分支随心脏冲动而一明一暗的"肺门舞蹈"征，心影略呈梨形（图13-5）。原发孔型房间隔缺损伴二尖瓣裂缺者，左心房及左心室增大。


图13-5 房间隔缺损的典型X线特征

2. **心电图** 大多数病例有右心室增大伴不完全性右束支传导阻滞的图形。电轴右偏，右心房和右心室肥大。PR间期延长，V_1及V_{3R}导联呈rSr'或rsR'等。分流量较大者R波可出现切迹。原发孔型房间隔缺损的病例常见电轴左偏及左

笔记

心室肥大。一般为窦性心律，年龄较大者可出现交界性心律或室上性心律失常。

3. 超声心动图　M型超声心动图可以显示右心房、右心室增大及室间隔的矛盾运动。二维超声可以显示房间隔缺损的位置及大小，结合彩色多普勒超声可以提高诊断的可靠性并能判断分流的方向，应用多普勒超声可以估测分流量的大小，估测右心室收缩压及肺动脉压力。年龄较大的肥胖患者经胸超声透声较差，可选用经食管超声心动图进行诊断。动态三维超声心动图可以从左心房侧或右心房侧直接观察到缺损的整体形态，观察缺损与毗邻结构的立体关系及其随心动周期的动态变化，有助于提高诊断的正确率。

4. 磁共振　年龄较大的患者剑突下超声透声窗受限，图像不够清晰。磁共振可以清晰地显示缺损的位置、大小及肺静脉回流情况而确立诊断。

5. 心导管检查　一般不需要做心导管检查，当合并肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄或肺静脉异位引流时可行右心导管检查。右心导管检查时导管易通过缺损由右心房进入左心房，右心房血氧含量高于腔静脉血氧含量，右心室和肺动脉压力正常或轻度增高，并按所得数据可计算出肺动脉阻力和分流量大小。合并肺静脉异位引流者应探查异位引流的肺静脉。

6. 心血管造影　临床表现与非创伤性检查能确诊者，心导管检查可省略。导管造影显示造影剂注入右上肺静脉，可见其通过房间隔缺损迅速由左心房进入右心房。

【治疗】

小型继发孔型房间隔缺损在4岁内有15%的自然闭合率。鉴于成年后发生心力衰竭和肺动脉高压，宜在儿童时期进行修补。外科手术修补疗效确切，但创伤较大，恢复时间较长。在排除其他合并畸形、严格掌握指征的情况下，房间隔缺损可通过导管介入封堵。年龄大于2岁，缺损边缘至上下腔静脉，冠状静脉窦右上肺静脉之间距离≥5mm，至房室瓣距离≥7mm，可以选择介入治疗。

二、室间隔缺损

室间隔缺损（ventricular septal defect）由胚胎期室间隔（流入道、小梁部和流出道）发育不全所致，是最常见的先天性心脏病，约占我国先天性心脏病的50%。约40%的室间隔缺损合并其他先天性心血管畸形。室间隔缺损种类很多，通常根据缺损在室间隔的部位及其与房室瓣、主动脉瓣的关系分类。最多见为膜周部缺损，占60%~70%，位于主动脉下，由膜部向与之接触的三个区域（流入道、流出道或小梁肌部）延伸而成。肌部缺损，占20%~30%，又分为窦部肌肉缺损（即肌部流入道）、漏斗隔肌肉缺损（过去统称为嵴上型或干下型）及肌部小梁部缺损。

【病理生理】

室间隔缺损的病理生理取决于控制分流量及分流方向的缺损的大小及肺血管阻力。若存在室间隔缺损，左心房血液进入左心室后，一部分从正常途径，即左心室到主动脉至体循环，为有效循环，另一部分则自左心室经室间隔缺损分流入右心室到肺动脉至肺循环，为无效循环（图13-6）。此时两个循环量不再相等，肺循环血流量大于体循环血流量，从肺动脉瓣或二尖瓣血流量中减去主动脉瓣或三尖瓣血流量即所谓的分流量。分流量大小取决于缺损面积、心室间压差及肺小动脉阻力。缺损大致可分为3种类型：

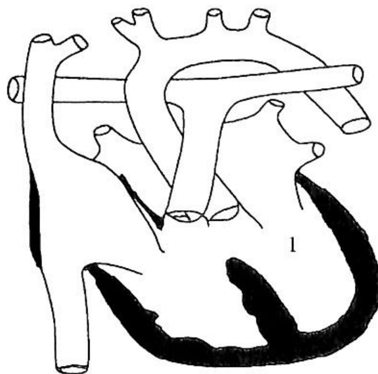


图13-6　室间隔缺损的模式图

1. 小型室间隔缺损（Roger病）　缺损直径<5mm或缺损面积<0.5cm²/m²体表面积。缺损小，心室水平左向右分流量少，血流动力学变化不大，可无症状。

2. 中型室间隔缺损　缺损直径5~10mm或缺损面积0.5~1.0cm²/m²体表面积。缺损较大，分流量较多，肺循环血流量可达体循环的1.5~3.0倍以上，但因肺血管床有很丰富的后备容受量，

笔记

肺动脉收缩压和肺血管阻力可在较长时期不增高。

3. **大型室间隔缺损** 缺损直径 >10mm 或缺损面积 >1.0cm²/m² 体表面积。缺损巨大，缺损口本身对左向右分流量不构成阻力，血液在两心室自由交通，即非限制性室间隔缺损。大量左向右分流量使肺循环血流量增加，当超过肺血管床的容量限度时，出现容量性肺动脉高压，肺小动脉痉挛，肺小动脉中层和内膜层渐增厚，管腔变小、梗阻。随着肺血管病变进行性发展则渐变为不可逆的阻力性肺动脉高压。当右心室收缩压超过左心室收缩压时，左向右分流逆转为双向分流或右向左分流，出现发绀，即艾森门格（Eisenmenger）综合征。

【临床表现】

临床表现决定于缺损的大小和心室间压差，小型缺损可无症状，一般活动不受限制，生长发育不受影响。仅体格检查时听到胸骨左缘第 3、4 肋间响亮的全收缩期杂音，常伴震颤，肺动脉第二心音正常或稍增强。缺损较大时左向右分流量多，体循环血流量相应减少，患儿多生长迟缓，体重不增，有消瘦、喂养困难，活动后乏力、气短、多汗，易患反复呼吸道感染，易导致充血性心力衰竭等。有时因扩张的肺动脉压迫喉返神经，引起声音嘶哑。心脏搏动活跃，胸骨左缘第 3、4 肋间可闻及Ⅲ~Ⅳ级粗糙的全收缩期杂音，向四周广泛传导，可扪及收缩期震颤。分流量大时，在心尖区可闻及二尖瓣相对狭窄的较柔和的舒张中期杂音。大型缺损伴有明显肺动脉高压时（多见于儿童或青少年期），右心室压力显著升高，逆转为右向左分流，出现青紫，并逐渐加重，此时心脏杂音较轻而肺动脉第二心音显著亢进。继发漏斗部肥厚时，则肺动脉第二心音降低。

室间隔缺损易并发支气管炎、充血性心力衰竭、肺水肿及感染性心内膜炎。20%~50% 的膜周部和肌部小梁部缺损在 5 岁以内有自然闭合的可能，但大多发生于 1 岁内。肺动脉下或双动脉下的漏斗隔缺损很少能闭合，且易发生主动脉脱垂致主动脉瓣关闭不全时应早期处理。

【辅助检查】

1. **X 线检查** 小型室间隔缺损心肺 X 线检查无明显改变，或肺动脉段延长或轻微突出，肺野轻度充血。中型缺损心影轻度到中度增大，左、右心室增大，以左心室增大为主，主动脉弓影较小，肺动脉段扩张，肺野充血（图 13-7）。大型缺损心影中度以上增大，呈二尖瓣型，左、右心室增大，多以右心室增大为主，肺动脉段明显突出，肺野明显充血。当肺动脉高压转为双向或右向左分流时，出现艾森门格综合征，主要特点为肺动脉主支增粗，而肺外周血管影很少，宛如枯萎的秃枝，心影可基本正常或轻度增大。

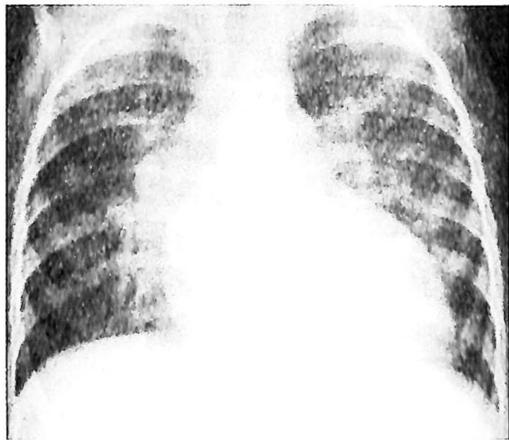


图 13-7 室间隔缺损的典型 X 线特征

2. **心电图** 小型缺损心电图可正常或表现为轻度左心室肥大；中型缺损主要为左心室舒张期负荷增加表现，V_5、V_6 导联 R 波升高伴深 Q 波，T 波直立高尖对称，以左心室肥厚为主；大型缺损为双心室肥厚或右心室肥厚。症状严重、出现心力衰竭时，可伴有心肌劳损。

3. **超声心动图** 可解剖定位和测量大小，但 <2mm 的缺损可能不被发现。二维超声可从多个切面显示缺损的直接征象——回声中断的部位、时相、数目与大小等。彩色多普勒超声可显示分流束的起源、部位、数目、大小及方向。频谱多普勒超声可测量分流速度，计算跨隔压差和右心室收缩压，估测肺动脉压。还可通过测定肺动脉瓣口和二尖瓣口血流量计算肺循环血流量（Qp）；测定主动脉瓣口和三尖瓣口血流量，计算体循环血流量（Qs），正常时 $Qp/Qs \approx 1$，此值增高 ≥1.5 提示为中等量左向右分流，≥2.0 为大量左向右分流。

笔记

4. **心导管检查**　由于超声心动图等无创性诊断手段已能有效地用于诊断，单纯的室间隔缺损很少再需要心导管和造影检查。心导管检查可进一步证实诊断及进行血流动力学检查，评价肺动脉高压的程度、计算肺血管阻力及体肺分流量等。造影可示心腔形态、大小及心室水平分流束的起源、部位、时相、数目与大小，除外其他并发畸形等（图 13-8）。

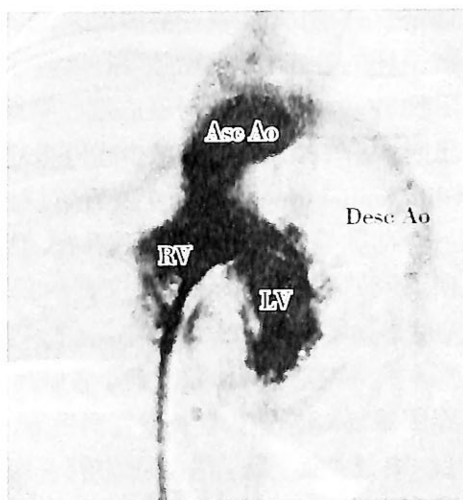


图 13-8　室间隔缺损的心血管造影影像
RV，右心室；LV，左心室；Asc Ao，升主动脉；Desc Ao，降主动脉

【治疗】

室间隔缺损有自然闭合的可能，中小型缺损可先在门诊随访至学龄前期，有临床症状，如反复呼吸道感染和充血性心力衰竭时进行抗感染、强心、利尿、扩血管等内科处理。大中型缺损和有难以控制的充血性心力衰竭者，肺动脉压力持续升高超过体循环压的 1/2 或肺循环 / 体循环量之比大于 2∶1 时，或年长的儿童合并主动脉瓣脱垂或反流等应及时手术处理。

三、动脉导管未闭

动脉导管未闭（patent ductus arteriosus）为小儿先天性心脏病常见类型之一，占先天性心脏病发病总数的 10%。胎儿期动脉导管被动开放是血液循环的重要通道，出生后，大约 15 小时即发生功能性关闭，80% 在生后 3 个月解剖性关闭。到出生后 1 年，在解剖学上应完全关闭。若持续开放，并产生病理、生理改变，即称动脉导管未闭。但在某些先天性心脏病中，未闭的动脉导管可作为患儿生存的必须血流通道，自然关闭和手术堵闭可致死亡。充血性心力衰竭、心内膜炎等是常见的并发症。

【病理分型及血流动力学】

1. **病理分型**　未闭的动脉导管的大小、长短和形态不一，一般分为三型：①管型：导管连接主动脉和肺动脉两端，粗细一致；②漏斗型：近主动脉端粗大，向肺动脉端逐渐变窄，临床多见；③窗型：导管很短，但直径往往较大。

2. **血流动力学**　出生后动脉导管关闭的机制包括多种因素。在组织结构方面，动脉导管的肌层丰富，含有大量凹凸不平的螺旋状弹性纤维组织，易于收缩闭塞。出生后体循环中氧分压的增高，强烈刺激动脉导管平滑肌收缩。此外，自主神经系统的化学解体（如激肽类）的释放也能使动脉导管收缩。

未成熟儿动脉导管平滑肌发育不良，更由于其平滑肌对氧分压的反应低于成熟儿，故早产儿动脉导管未闭发病率高，占早产儿的 20%，且伴呼吸窘迫综合征发病率很高。

动脉导管未闭引起的病理生理学改变主要是通过导管引起的分流。分流量的大小与导管的直径与长短、主、肺动脉的压差和体肺循环的阻力差有关。由于主动脉在收缩期和舒张期的压力均超过肺动脉，因而通过未闭的动脉导管的左向右分流的血液连续不断，使肺循环及左心房、左心室、升主动脉的血流量明显增加，左心负荷加重，其排血量达正常时的 2~4 倍（图 13-9）。

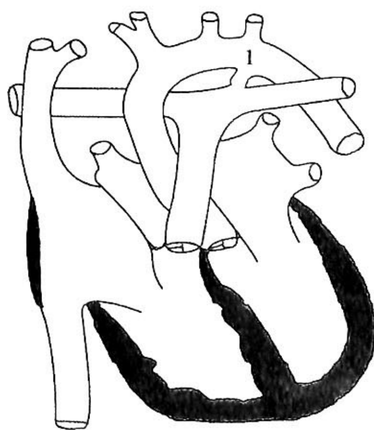


图 13-9　动脉导管未闭的模式图
1、动脉导管未闭

部分患者左心室搏出量的 70% 可通过大型动脉导

笔记

管进入肺动脉，导致左心房扩大，左心室肥厚扩大，甚至发生充血性心力衰竭。长期大量血流向肺循环的冲击，肺小动脉可有反应性痉挛，形成动力性肺动脉高压；继之管壁增厚、硬化，导致梗阻性肺动脉高压，此时右心室收缩期负荷过重，右心室肥厚甚至衰竭。当肺动脉压超过主动脉压时，左向右分流明显减少或停止，产生肺动脉血流逆向分流入降主动脉，患儿呈现差异性发绀（differential cyanosis），下半身青紫，左上肢有轻度青紫，而右上肢正常。

动脉导管未闭大都单独存在，但有10%的病例合并其他心脏畸形，如主动脉缩窄、室间隔缺损、肺动脉狭窄。

【临床表现】

1. 症状 动脉导管细小者临床上可无症状。导管粗大者在婴幼儿期即可有咳嗽、气急、喂养困难、体重不增、生长发育落后等，分流量大者可有心前区突出、鸡胸等现象。

2. 体征 胸骨左缘上方有一连续性“机器”样杂音，占整个收缩期与舒张期，常伴有震颤，杂音向左锁骨下、颈部和背部传导，当肺血管阻力增高时，杂音的舒张期成分可能减弱或消失。分流量大者因相对性二尖瓣狭窄而在心尖部可闻及较短的舒张期杂音。肺动脉瓣区第二心音增强，新生儿期因肺动脉压力较高，主、肺动脉压力差在舒张期不显著，因而往往仅听到收缩期杂音，当合并肺动脉高压或心力衰竭时，多仅有收缩期杂音。由于舒张压降低，脉压增宽，可出现周围血管体征，如水冲脉、指甲床毛细血管搏动等。

早产儿动脉导管未闭时，出现周围动脉搏动宏大，锁骨下或肩胛间闻及收缩期杂音（偶闻及连续性杂音），心前区搏动明显，肝脏增大，气促，并易发生呼吸衰竭而依赖机械辅助通气。

【辅助检查】

1. 心电图 分流量大者可有不同程度的左心室肥大，电轴左偏，偶有左心房肥大，肺动脉压力显著增高者，左、右心室肥厚，严重者甚至仅见右心室肥厚。

2. X线检查 动脉导管细者心血管影可正常。大分流量者心胸比率增大，左心室增大，心尖向下扩张，左心房亦轻度增大。肺血增多，肺动脉段突出，肺门血管影增粗（图13-10）。当婴儿有心力衰竭时，可见肺淤血表现，透视下左心室和主动脉搏动增强。

肺动脉高压时，肺门处肺动脉总干及其分支扩大，而远端肺野肺小动脉狭小，左心室有扩大肥厚征象。主动脉结正常或凸出。

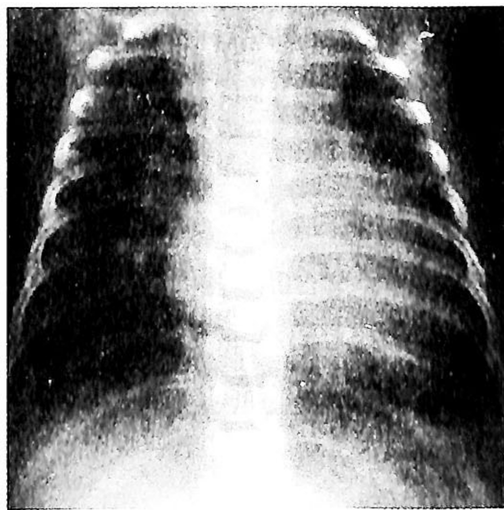


图13-10 动脉导管未闭X线表现

3. 超声心动图 对诊断极有帮助。二维超声心动图可以直接探查到未闭合的动脉导管，常选用胸骨旁肺动脉长轴观或胸骨上主动脉长轴观。脉冲多普勒在动脉导管开口处可探测到典型的收缩期与舒张期连续性湍流频谱。叠加彩色多普勒可见红色流柱出自降主动脉，通过未闭导管沿肺动脉外侧壁流动；在重度肺动脉高压时，当肺动脉压超过主动脉时，可见蓝色流注自肺动脉经未闭导管进入降主动脉。

4. 心导管和造影检查 当肺血管阻力增加或疑有其他合并畸形时有必要施行心导管检查，它可发现肺动脉血氧含量较右心室为高。有时心导管可以从肺动脉通过未闭导管插入降主动脉。

逆行主动脉造影对复杂病例的诊断有重要价值，在主动脉根部注入造影剂可见主动脉与肺动脉同时显影，未闭动脉导管也能显影。

【治疗】

笔记

为防止心内膜炎，有效治疗和控制心功能不全和肺动脉高压，不同年龄、不同大小的动脉导

管均应及时手术或经介入方法予以关闭。早产儿动脉导管未闭的处理视分流大小、呼吸窘迫综合征情况而定。症状明显者，需抗心力衰竭治疗，生后 1 周内使用吲哚美辛治疗，但仍有 10% 的患者需手术治疗。采用介入疗法，可选择蘑菇伞(Amplatzer)等关闭动脉导管。但在有些病例中，如完全性大血管转位、肺动脉闭锁、三尖瓣闭锁、严重的肺动脉狭窄中，动脉导管为依赖性者，对维持患婴生命至关重要，此时应该应用前列腺素 E_2 以维持动脉导管开放。

四、肺动脉瓣狭窄

肺动脉瓣狭窄（pulmonary stenosis，PS）是一种常见的先天性心脏病，约有 20% 的先天性心脏病合并肺动脉瓣狭窄。根据狭窄部位分为漏斗部、瓣膜、肺动脉干及肺动脉分支狭窄。单纯性肺动脉瓣狭窄约占先天性心脏病的 10%，根据病变累及的部位不同，分为两种类型：

1. 典型肺动脉瓣狭窄　肺动脉瓣三个瓣叶交界处互相融合，使瓣膜开放受限，瓣口狭窄；只有两个瓣叶的交界处融合为肺动脉瓣二瓣化畸形；瓣叶无交界处，仅中心部留一小孔，为单瓣化畸形。瓣叶结构完整，瓣环正常，肺动脉干呈狭窄后扩张，有时可延伸到左肺动脉，但扩张的程度与狭窄的严重性并不完全成比例。

2. 发育不良型肺动脉瓣狭窄　肺动脉瓣叶形态不规则且明显增厚或呈结节状，瓣叶间无粘连，瓣叶启闭不灵活，瓣环发育不良，肺动脉干不扩张或发育不良。此病常有家族史，Noonan 综合征大多合并此病变。

肺动脉瓣狭窄的继发性改变为右心室向心性肥厚，狭窄严重者，心室腔小，心内膜下心肌可有缺血性改变。右心房有继发性增大、心房壁增厚，卵圆孔开放，或伴有房间隔缺损。

【病理生理】

右心室向肺动脉射血遇到瓣口狭窄的困阻，右心室必须提高收缩压方能向肺动脉泵血，其收缩压提高的程度与狭窄的严重性成正比。因室间隔无缺损，所以严重狭窄时右心室的压力可以超过左心室。右心室的血流进入肺脏虽有困难，但全身所有静脉血仍必须完全进入肺脏。如狭窄严重，右心室壁极度增厚，使心肌供血不足，可导致右心衰竭（图 13-11）。

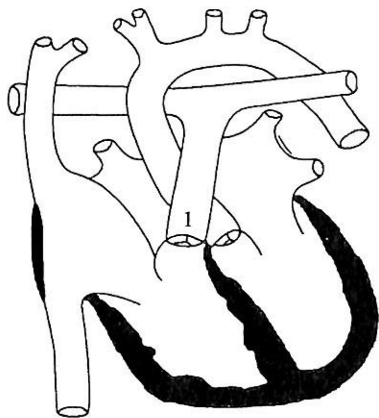


图 13-11　肺动脉瓣狭窄的模式图
1. 肺动脉瓣狭窄

在胎内，肺动脉瓣狭窄使右心室的心肌肥厚，右心室排血量仍可维持正常，对胎儿循环无多大影响。如狭窄很重，右心室排血量大减，腔静脉血回右心房后大多通过卵圆孔或房间隔缺损流入左心房、左心室，而右心室则偏小。

大多数患轻中度肺动脉瓣狭窄的婴儿与儿童生长发育正常，因此体肺循环血流量随年龄而增长。如狭窄的肺动脉瓣不能相应生长，右心室收缩压必须明显增加以维持心排血量。此外，由于婴儿的正常静态心率高于年长儿，随着心率的下降，每搏量将相应增加，因而越过狭窄瓣膜的收缩期血流也将相应增加。

【临床表现】

1. 症状　轻度狭窄可完全无症状；中度狭窄在 2~3 岁内无症状，但年长后劳力时即感易疲乏及气促；严重狭窄者于中度体力劳动时亦可出现呼吸困难和乏力，突有昏厥甚至猝死。亦有患者活动时感胸痛或上腹痛，可能由于心排血量不能相应提高，致使心肌供血不足或心律失常所致，提示预后不良。

生长发育多正常，半数患儿面容硕圆，大多无青紫，面颊和指端可能暗红；狭窄严重者可有青紫，大多由于卵圆孔的右向左分流所致，如伴有大型房间隔缺损，可有严重青紫，并有杵状指（趾）及红细胞增多，但有蹲踞者很少见。

颈静脉有明显的搏动者提示狭窄严重，该收缩期前的搏动在肝区亦可扪及。

2. 体征 心前区可较饱满，有严重狭窄伴有心力衰竭时心脏扩大；左侧胸骨旁可摸得右心室的抬举搏动，在心前区搏动弥散，甚至可延伸到腋前线。胸骨左缘第2、3肋间可及收缩期震颤并可向胸骨上窝及胸骨左缘下部传导；新生儿患者可无震颤。听诊时胸骨左缘上部有洪亮的Ⅳ/Ⅵ级以上喷射性收缩期杂音，向左上胸、心前区、颈部、腋下及背面传导。第一心音正常，轻度和中度狭窄者可听到收缩早期喀喇音，狭窄越重，喀喇音出现越早，甚至与第一心音相重，使第一心音呈金属样。喀喇音系由于增厚但仍具弹性的瓣膜在开始收缩时突然绷紧所致。第二心音分裂，分裂程度与狭窄严重程度成比例。

【辅助检查】

1. X线检查 轻中度狭窄时心脏大小正常；重度狭窄时如心功能尚可，心脏仅轻度增大；如有心力衰竭，心脏则明显增大，主要为右心室和右心房扩大。狭窄后的肺动脉扩张为本病特征性的改变，有时扩张延伸到左肺动脉，但在婴儿期扩张多不明显。

2. 心电图 心电图将显示右心房扩大、P波高耸。心电图还可显示右心室肥大、电轴右偏，其程度依赖于狭窄的严重程度。右胸前导联将显示R波高耸，狭窄严重时出现T波倒置、ST段压低。

3. 超声心动图 二维超声心动图可显示肺动脉瓣的厚度、收缩时的开启情况及狭窄后的扩张。多普勒超声可检查心房水平有无分流，更重要的是较可靠地估测肺动脉瓣狭窄的严重程度。

4. 心导管检查 右心室压力明显增高，可与体循环压力相等，而肺动脉压力明显降低，心导管从肺动脉向右心室退出时的连续曲线显示明显的无过渡区的压力阶差。心导管术通常用于介入治疗时。

5. 心血管造影 右心室造影可见明显的“射流征”，同时可显示肺动脉瓣叶增厚和(或)发育不良及肺动脉总干的狭窄后扩张。

【治疗】

严重肺动脉瓣狭窄（右心室收缩压超过体循环压力）患儿应接受球囊瓣膜成形术，如无该术适应证，则应接受外科瓣膜切开术。大多数严重肺动脉瓣狭窄伴有漏斗部狭窄，在大多数患儿一旦肺动脉瓣狭窄解除，漏斗部肥厚将自行消退。轻度肺动脉瓣狭窄（右心室收缩压低于体循环收缩压）患儿的手术标准目前尚未确定，一般认为如右心室收缩压超过50mmHg，则有可能导致心肌损害，因此可推荐行狭窄解除手术。球囊瓣膜成形术是大多数患儿的首选治疗方法。

五、法洛四联症

法洛四联症（tetralogy of Fallot，TOF）是婴儿期后最常见的青紫型先天性心脏病，约占所有先天性心脏病的12%。1888年法国医师Etienne Fallot详细描述了该病的病理改变及临床表现，故而得名。

【病理解剖】

法洛四联症由4种畸形组成：

1. 右心室流出道梗阻 狭窄范围可自右心室漏斗部入口至左、右肺动脉分支。可为漏斗部狭窄、动脉瓣狭窄或两者同时存在。常有肺动脉瓣环、肺动脉总干的发育不良和肺动脉分支的非对称性狭窄。狭窄的严重程度差异较大。

2. 室间隔缺损 缺损为膜部周围型缺损并向流出道延伸，多位于主动脉下，有时可向肺动脉下方延伸，称对位不良型室间隔缺损。

3. 主动脉骑跨 主动脉根部粗大且顺钟向旋转右移并骑跨在室间隔缺损上，骑跨范围在15%~95%。

4. 右心室肥厚 属继发性病变。

笔记

以上4种畸形中室间隔缺损必须足够大，使左右心室的压力相等，右心室流出道狭窄是决定患儿的病理生理、病情严重程度及预后的主要因素。狭窄可随时间推移而逐渐加重。常见的并发症为脑血栓、脑脓肿及感染性心内膜炎。

本病可合并其他心血管畸形，如25%的法洛四联症患儿为右位型主动脉弓；其他如左上腔静脉残留、冠状动脉异常、房间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉瓣缺如等。

【病理生理】

由于室间隔缺损为非限制性，左右心室压力基本相等。因右心室流出道狭窄程度不同，心室水平可出现左向右、双向甚至右向左分流。肺动脉狭窄较轻者，可有左向右分流，此时患者可无明显青紫；肺动脉狭窄严重时，出现明显的右向左分流，临床出现明显的青紫（青紫型法洛四联症）。临床上的杂音由右心室流出道梗阻所致而非室间隔缺损所致。右心室流出道梗阻使右心室后负荷加重，引起右心室的代偿性肥厚。

由于主动脉骑跨于两心室之上，主动脉除接受左心室的血液外，还直接接受一部分来自右心室的静脉血，输送到全身各部，因而出现青紫；同时因肺动脉狭窄，肺循环进行气体交换的血流减少，更加重了青紫的程度。此外，由于进入肺动脉的血流减少，增粗的支气管动脉与肺血管之间形成侧支循环（图13-12）。

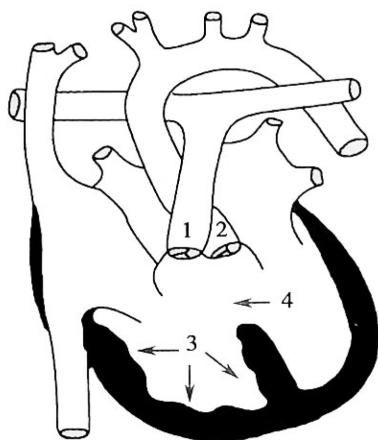


图13-12　法洛四联症的模式图
1，右心室漏斗部及肺动脉瓣狭窄；2，主动脉骑跨；3，右心室肥厚；4，室间隔缺损

在动脉导管关闭前，肺循环血流量减少程度较轻，青紫可不明显，随着动脉导管的关闭和漏斗部狭窄的逐渐加重，青紫日益明显，并出现杵状指（趾）。由于缺氧，刺激骨髓代偿性产生过多的红细胞，血液黏稠度高，血流缓慢，可引起脑血栓，若为细菌性血栓，则易形成脑脓肿。

【临床表现】

1. 青紫　为其主要表现，其程度和出现的早晚与肺动脉狭窄程度有关。多见于毛细血管丰富的浅表部位，如唇、指（趾）甲床、球结合膜等。因血氧含量下降，活动耐力差，稍一活动，如啼哭、情绪激动、体力劳动、寒冷等，即可出现气急及青紫加重。

2. 蹲踞症状　患儿多有蹲踞症状，每于行走、游戏时，常主动下蹲片刻。蹲踞时下肢屈曲，使静脉回心血量减少，减轻了心脏负荷，同时下肢动脉受压，体循环阻力增加，使右向左分流量减少，缺氧症状暂时得以缓解。不会行走的小婴儿常喜欢大人抱起，双下肢屈曲状。

3. 杵状指（趾）　患儿长期处于缺氧环境中，可使指（趾）端毛细血管扩张增生，局部软组织和骨组织也增生肥大，表现为指（趾）端膨大如鼓槌状。

4. 阵发性缺氧发作　多见于婴儿，发生的诱因为吃奶、哭闹、情绪激动、贫血、感染等。表现为阵发性呼吸困难，严重者可引起突然昏厥、抽搐，甚至死亡。其原因是由于在肺动脉漏斗部狭窄的基础上突然发生该处肌部痉挛，引起一时性肺动脉梗阻，使脑缺氧加重。年长儿常诉头痛、头晕。

体格检查时，患儿生长发育一般均较迟缓，智能发育亦可能稍落后于正常同龄儿。心前区略隆起，胸骨左缘第2~4肋间可闻及Ⅱ~Ⅲ级粗糙喷射性收缩期杂音，此为肺动脉狭窄所致，一般无收缩期震颤。肺动脉第二心音减弱。部分患儿可听到亢进的第二心音，乃由右跨的主动脉传来。狭窄极严重者或在阵发性呼吸困难发作时可听不到杂音。有时可听到侧支循环的连续性杂音。发绀持续6个月以上，出现杵状指（趾）。

【辅助检查】

1. 血液检查　周围血红细胞计数和血红蛋白浓度明显增高，红细胞可达$(5.0\text{~}8.0)\times 10^{12}$/L，血红蛋白170~200g/L，血细胞比容也增高，为53vol%~80vol%。血小板降低，凝血酶原时间延长。

笔记

2. X线检查 心脏大小一般正常或稍增大,典型者前后位心影呈"靴状",即心尖圆钝上翘,肺动脉段凹陷,上纵隔较宽,肺门血管影缩小,两侧肺纹理减少,透亮度增加,年长儿可因侧支循环形成,肺野呈网状纹理,25%的患儿可见到右位主动脉弓阴影(图13-13)。

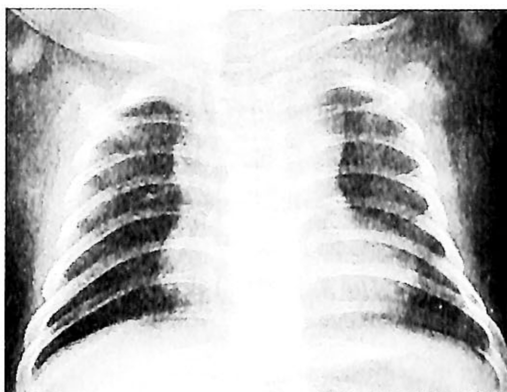


图13-13 法洛四联症的典型X线特征

3. 心电图 典型病例示电轴右偏,右心室肥大,狭窄严重者往往出现心肌劳损,可见右心房肥大。

4. 超声心动图 二维超声左心室长轴切面可见到主动脉内径增宽,骑跨于室间隔之上,室间隔中断,并可判断主动脉骑跨的程度;大动脉短轴切面可见到右心室流出道及肺动脉狭窄。此外,右心室、右心房内径增大,左心室内径缩小,彩色多普勒血流显像可见右心室直接将血液注入骑跨的主动脉内。

5. 心导管和心血管造影 一般情况不需要。对外周肺动脉分支发育不良及体肺侧支存在的患者应做导管和血管造影。选择性左心室及主动脉造影可进一步了解左心室发育的情况及冠状动脉的走向。

【治疗】

1. 内科治疗

(1)一般护理:平时应经常饮水,预防感染,及时补液,防治脱水和并发症。婴幼儿则需特别注意护理,以免引起阵发性缺氧发作。

(2)缺氧发作的治疗:发作轻者使其取胸膝位即可缓解,重者应立即吸氧,给予去氧肾上腺素每次0.05mg/kg静脉注射,或普萘洛尔每次0.1mg/kg。必要时也可皮下注射吗啡每次0.1~0.2mg/kg。纠正酸中毒,给予5%碳酸氢钠1.5~5.0ml/kg静脉注射。以往有缺氧发作者,可口服普萘洛尔1~3mg/(kg·d)。平时应去除引起缺氧发作的诱因,如贫血、感染,尽量保持患儿安静,经上述处理后仍不能有效控制发作者,应考虑急症外科手术修补。

2. 外科治疗 近年来随着外科手术水平的不断提高,本病根治术的死亡率在不断下降。轻症患者可考虑于5~9岁行一期根治手术,但临床症状明显者应在生后6个月后行根治术。对重症患儿也可先行姑息手术,待一般情况改善,肺血管发育好转后,再行根治术。目前常用的姑息手术有锁骨下动脉-肺动脉吻合术(Blalock-Taussig手术)、上腔静脉-右肺动脉吻合术(Glenn手术)等。

六、完全性大动脉转位

完全性大动脉转位(complete transposition of the great arteries,c-TGA)是新生儿期最常见的发绀型先天性心脏病,发病率为0.2‰~0.3‰,占先天性心脏病总数的5%~7%,男女患病之比为2~4∶1。若不治疗,约90%的患者在1岁内死亡。

【病理解剖】

正常情况下,肺动脉瓣下圆锥发育,肺动脉位于左前上方;主动脉瓣下圆锥萎缩,主动脉位于右后下方。大动脉转位时,主动脉瓣下圆锥发达,未被吸收,主动脉位于右前上方;肺动脉瓣下圆锥萎缩,肺动脉位于左后下方。这样使肺动脉向后连接左心室,主动脉向前连接右心室;主动脉瓣下因有圆锥存在,与三尖瓣间呈肌性连接;肺动脉瓣下无圆锥结构存在,与二尖瓣呈纤维连接。常见的合并畸形有房间隔缺损或卵圆孔未闭、室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉狭窄等。

【病理生理】

完全性大动脉转位若不伴其他畸形,则形成两个并行循环。上、下腔静脉回流的静脉血通过右心射至转位的主动脉供应全身,而肺静脉回流的氧合血则通过左心射入转位的肺动脉到达

学 记

肺部。患者必须依靠心内交通（卵圆孔未闭、房间隔缺损、室间隔缺损）或心外交通（动脉导管未闭、侧支血管）进行血流混合（图 13-14）。本病血流动力学改变取决于是否伴随其他畸形、左右心血液沟通混合程度及肺动脉是否狭窄。

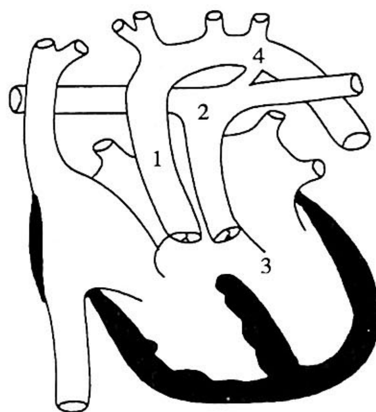


图 13-14　完全性大动脉转位的模式图

1，主动脉；2，肺动脉；3，室间隔缺损；4，动脉导管未闭

根据是否合并室间隔缺损及肺动脉狭窄，可将完全性大动脉转位分为 3 大类：

1. 完全性大动脉转位而室间隔完整　右心室负荷增加而扩大肥厚，随正常的肺血管阻力下降，左心室压力降低，室间隔常偏向左心室。两者仅靠未闭的卵圆孔及动脉导管沟通混合，故青紫、缺氧严重。

2. 完全性大动脉转位合并室间隔缺损　完全性大动脉转位伴室间隔缺损，可使左右心血液沟通混合较多，使青紫减轻，但肺血流量增加可导致心力衰竭。

3. 完全性大动脉转位合并室间隔缺损及肺动脉狭窄　血流动力学改变类似法洛四联症。

【临床表现】

1. 青紫　出现早，半数出生时即存在，绝大多数始于 1 个月内。随着年龄增长及活动量增加，青紫逐渐加重。青紫为全身性，若同时合并动脉导管未闭，则出现差异性发绀，上肢青紫较下肢重。

2. 充血性心力衰竭　生后 3~4 周婴儿出现喂养困难、多汗、气促、肝肿大和肺部细湿啰音等进行性充血性心力衰竭等症状。患儿常发育不良。

3. 体格检查　早期出现杵状指(趾)。生后心脏可无明显杂音，但有单一的响亮的第二心音，是出自靠近胸壁的主动脉瓣关闭音。若伴有大的室间隔缺损或大的动脉导管或肺动脉狭窄等，则可听到相应畸形所产生的杂音。如合并动脉导管未闭，可在胸骨左缘第 2 肋间听到连续性杂音。合并室间隔缺损，可在胸骨左缘第 3、4 肋间听到全收缩期杂音。合并肺动脉狭窄，可在胸骨左缘上方听到收缩期喷射性杂音。杂音较响时，常伴有震颤。一般伴有大型室间隔缺损者早期出现心力衰竭伴肺动脉高压；但伴有肺动脉狭窄者则发绀明显，而心力衰竭少见。

【辅助检查】

1. X 线检查　主要表现为：①由于主、肺动脉干常呈前后位排列，因此正位片见大动脉阴影狭小，肺动脉略凹陷，心蒂小而心影呈“蛋形”；②心影进行性增大；③大多数患者肺纹理增多，若合并肺动脉狭窄者肺纹理减少。

2. 心电图　新生儿期可无特殊改变。婴儿期示电轴右偏，右心室肥大，有时尚有右心房肥大。肺血流量明显增加时则可出现电轴正常或左偏，左右心室肥大等。合并房室通道型室间隔缺损时电轴左偏，双心室肥大。

3. 超声心动图　是诊断完全性大动脉转位的常用方法。若二维超声显示房室连接正常，心室大动脉连接不一致，则可建立诊断。主动脉常位于右前，发自右心室；肺动脉位于左后，发自左心室。彩色及频谱多普勒超声检查有助于心内分流方向、大小的判定及合并畸形的检出。

4. 心导管检查　导管可从右心室直接插入主动脉，右心室压力与主动脉相等。也有可能通过卵圆孔或房间隔缺损到左心腔再入肺动脉，肺动脉血氧饱和度高于主动脉。

5. 心血管造影　选择性右心室造影时可见主动脉发自右心室，左心室造影可见肺动脉发自左心室。选择性升主动脉造影可显示大动脉的位置关系，判断是否合并冠状动脉畸形。

【治疗】

诊断明确后首先纠正低氧血症和代谢性酸中毒等，如无适当大小的房间隔缺损，可保持动

笔记

脉导管开放直到手术。

1. 姑息性治疗方法

(1) 球囊房间隔成形术（Rashkind procedure）：缺氧严重而又不能进行根治手术时可行球囊房间隔造漏或房间隔缺损扩大术，使血液在心房水平大量混合，提高动脉血氧饱和度，使患儿存活至适合根治手术。

(2) 肺动脉环缩术：完全性大动脉转位伴大型室间隔缺损者，可在6个月内行肺动脉环缩术，预防充血性心力衰竭及肺动脉高压引起的肺血管病变。

2. 根治性手术

(1) 生理纠治术（Senning或Mustard手术）：可在生后1~12个月内进行，即用心包膜及心房壁在心房内建成板障，将体循环的静脉血导向二尖瓣口而入左心室，并将肺静脉的回流血导向三尖瓣口而入右心室，形成房室连接不一致及心室大血管连接不一致，以达到生理上的纠治。

(2) 解剖纠正手术（Switch手术）：可在生后2周内进行，即主动脉与肺动脉互换及冠状动脉再植，达到解剖关系上的纠正。手术条件为：左/右心室压力比>0.85，左心室射血分数>0.45，左心室舒张末期容量>正常的90%，左心室后壁厚度>4~4.5mm，室壁张力<12 000达因/cm。

第五节　病毒性心肌炎

心肌炎是由各种感染或其他原因引起的心肌间质炎症细胞浸润和邻近的心肌细胞坏死，导致心功能障碍和其他系统损害的疾病。最常见的是病毒性心肌炎（viral myocarditis），其病理特征为心肌细胞的坏死或变性，有时病变也可累及心包或心内膜。儿童期的发病率尚不确切。国外资料显示本病非常见病。

【病因】

引起儿童心肌炎的常见病毒有柯萨奇病毒（B组和A组）、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、传染性肝炎病毒、流感和副流感病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒以及流行性腮腺炎病毒等。值得注意的是，新生儿期柯萨奇病毒B组感染可导致群体流行，其死亡率可高达50%以上。

【发病机制】

本病的发病机制尚不完全清楚。但随着分子病毒学、分子免疫学的发展，揭示出病毒性心肌炎的发病机制涉及病毒对被感染的心肌细胞的直接损害和病毒触发人体自身免疫反应而引起的心肌损害。病毒性心肌炎急性期，柯萨奇病毒和腺病毒等通过心肌细胞的相关受体侵入心肌细胞，在细胞内复制，并直接损害心肌细胞，导致变性、坏死和溶解。机体受病毒的刺激，激活细胞和体液免疫反应，产生抗心肌抗体、白细胞介素-Iα、TNF-α和γ-干扰素等，诱导产生细胞黏附因子，促使细胞毒性T细胞（$CD8^+$）选择地向损害心肌组织黏附、浸润和攻击。

【临床表现】

1. **症状**　表现轻重不一，取决于年龄和感染的急性或慢性过程。部分患者起病隐匿，有乏力、活动受限、心悸、胸痛等症状，少数重症患者可发生心力衰竭并发严重心律失常、心源性休克，死亡率高。部分患者呈慢性进程，演变为扩张型心肌病。新生儿患病时病情进展快，常见高热、反应低下、呼吸困难和发绀，常有神经、肝和肺的并发症。

2. **体征**　心脏有轻度扩大，伴心动过速、心音低钝及奔马律，可导致心力衰竭及昏厥等。反复心力衰竭者，心脏明显扩大，肺部出现湿啰音及肝、脾肿大，呼吸急促和发绀，重症患者可突然发生心源性休克，脉搏细弱，血压下降。

【辅助检查】

1. **心电图**　可见严重心律失常：包括各种期前收缩、室上性和室性心动过速、房颤和室颤、二度或三度房室传导阻滞（AV block）。心肌受累明显时可见T波降低、ST-T段改变，但是心电

笔记

图缺乏特异性，强调动态观察的重要性。

2. 心肌损害的血生化指标

(1) 磷酸激酶(CPK)：在早期多有增高，其中以来自心肌的同工酶(CK-MB)为主。血清乳酸脱氢酶(SLDH)同工酶增高在心肌炎早期诊断有提示意义。

(2) 近年来通过随访观察发现，心肌肌钙蛋白(cTnI 或 cTnT)的变化对心肌炎诊断的特异性更强，但敏感度不高。

3. 超声心动图检查　可显示心房、心室的扩大，心室收缩功能受损程度，探查有无心包积液以及瓣膜功能。

4. 病毒学诊断　疾病早期可从咽拭子、咽冲洗液、粪便、血液中分离出病毒，但需结合血清抗体测定才更有意义。恢复期血清抗体滴度比急性期有 4 倍以上增高，病程早期血中特异性 IgM 抗体滴度在 1∶128 以上。利用聚合酶链反应或病毒核酸探针原位杂交，自血液或心肌组织中查到病毒核酸可作为某一型病毒存在的依据。

5. 心肌活体组织检查　仍被认为是诊断的金标准，但由于取样部位的局限性，及患者的依从性不高，应用仍有限。

【诊断】

1. 临床诊断

(1) 心功能不全、心源性休克或心脑综合征。

(2) 心脏扩大　X 线、超声心动图检查具有表现之一。

(3) 心电图改变：以 R 波为主的 2 个或 2 个以上主要导联(Ⅰ、Ⅱ、aVF、V_5 导联)的 ST-T 改变持续 4 天以上伴动态变化，窦房、房室传导阻滞，完全性右或左束支传导阻滞，成联律、多型、多源、成对或并行期前收缩，非房室结及房室折返引起的异位性心动过速，低电压(新生儿除外)及异常 Q 波。

(4) CK-MB 升高或心肌肌钙蛋白(cTnI 或 cTnT)阳性。

2. 病原学诊断

(1) 确诊指标：自心内膜、心肌、心包(活体组织检查、病理)或心包穿刺液检查发现以下之一者可确诊：①分离到病毒；②用病毒核酸探针查到病毒核酸；③特异性病毒抗体阳性。

(2) 参考依据：有以下之一者结合临床表现可考虑心肌炎由病毒引起：①自粪便、咽拭子或血液中分离到病毒，且恢复期血清同型抗体滴度较第一份血清升高或降低 4 倍以上；②病程早期血中特异性 IgM 抗体阳性；③用病毒核酸探针自患儿血中查到病毒核酸。

(3) 确诊依据：具备两项临床诊断依据可临床诊断。发病同时或发病前 1~3 周有病毒感染的证据支持诊断：①同时具备病原学确诊依据之一者，可确诊为病毒性心肌炎；②具备病原学参考依据之一者，可临床诊断为病毒性心肌炎；③凡不具备确诊依据，应给予必要的治疗或随诊，根据病情变化，确诊或除外心肌炎。应除外风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、先天性心脏病、由风湿性疾病以及代谢性疾病(如甲状腺功能亢进症)引起的心肌损害、原发性心肌病、原发性心内膜弹力纤维增生症、先天性房室传导阻滞、心脏自主神经功能异常、β 受体功能亢进及药物引起的心电图改变。

【治疗】

1. 休息　急性期需卧床休息，减轻心脏负荷。

2. 药物治疗

(1) 对于仍处于病毒血症阶段的早期患者，可选用抗病毒治疗，但疗效不确定。

(2) 改善心肌营养：1,6 二磷酸果糖有益于改善心肌能量代谢，促进受损细胞的修复，同时可选用大剂量维生素 C、泛醌(CoQ10)、维生素 E 和维生素 Bco。中药生脉饮、黄芪口服液等。

(3) 大剂量丙种球蛋白：通过免疫调节作用减轻心肌细胞损害。

笔记

(4) 皮质激素：通常不使用。对重型患者合并心源性休克、致死性心律失常（三度房室传导阻滞、室性心动过速）、心肌活体组织检查证实慢性自身免疫性心肌炎症反应者应足量、早期应用。

(5) 心律失常治疗：参见本章第八节。

(6) 其他治疗：可根据病情联合应用利尿剂、洋地黄和血管活性药物，应特别注意用洋地黄时饱和量应较常规剂量减少，并注意补充氯化钾，以避免洋地黄中毒。

第六节　心内膜弹力纤维增生症

心内膜弹力纤维增生症（endocardial fibroelastosis）的主要病理改变为心内膜下弹力纤维及胶原纤维增生，心脏扩大，心室壁和心内膜增厚，心室收缩和舒张功能下降。多数于1岁以内发病。病因尚未完全明确，部分病例可能由病毒性心肌炎发展而来；心内膜供血不足及宫内缺氧亦很可能为发病的原因。原发性心内膜弹力纤维增生症没有明显的瓣膜损害和其他先天性心脏畸形；而继发性心内膜弹力纤维增生症有左心梗阻型先天性心脏病，如严重主动脉缩窄、左心发育不良综合征、主动脉瓣闭锁或狭窄。

【临床表现】

主要表现为充血性心力衰竭，按症状的轻重缓急可分为三型。

1. 暴发型　起病急骤，突然出现呼吸困难、口唇发绀、面色苍白、烦躁不安、心动过速、心音减低，可闻及奔马律，肺部常闻及干、湿性啰音，肝脏增大，少数出现心源性休克，甚至于数小时内猝死。此型多见于6个月内的婴儿。

2. 急性型　起病亦较快，但心力衰竭发展不如暴发型急剧。常并发支气管炎，肺部出现细湿啰音。部分患儿因心腔内附壁血栓的脱落而发生脑栓塞。此型发病年龄同暴发型。如不及时治疗，多数死于心力衰竭。

3. 慢性型　症状同急性型，但进展缓慢。患儿生长发育多较落后。经适当治疗可获得缓解，存活至成年期，但仍可因反复发生心力衰竭而死亡。

【诊断】

除发病年龄特点和临床表现以充血性心力衰竭为主以外，实验室检查亦有其特点：心电图有重要价值，多呈左心室肥大，少数表现为右心室肥大或左、右心室合并肥大，可同时出现ST段、T波改变以及房室传导阻滞。X线改变以左心室肥大为明显，左心缘搏动多减弱，肺纹理增多。超声心动图有决定性作用。左心房、左心室增大，左心室后壁和室间隔增厚，左心室心内膜增厚。必要时可行左心导管检查，左心室舒张压增高，其波形具有诊断意义。选择性造影则可见左心室增大、室壁增厚及排空延迟。

【治疗】

正性肌力药物，如洋地黄可用于控制心力衰竭，一般反应较好。使用时间最少要2年左右。在无禁忌证的情况下可同时选用血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂。肾上腺皮质激素使用时间不宜过长。

合并肺部感染时，应给予抗生素等治疗。

本病如不治疗，大多于2岁前死亡。对洋地黄反应良好而又能长期坚持治疗者预后较好，且有痊愈的可能。

第七节　心内膜炎

心内膜炎（endocarditis）指由各种原因引起的心内膜炎症病变，常累及心脏瓣膜，也可累及室间隔缺损处、心内壁内膜或未闭动脉导管、动静脉瘘等处，按原因可分为感染性和非感染性两

大类。非感染性心内膜炎包括：风湿性心内膜炎、类风湿性心内膜炎、系统性红斑狼疮性心内膜炎、新生儿急性症状性心内膜炎等，本节主要阐述感染性心内膜炎。

感染性心内膜炎（infective endocarditis）80%以上由链球菌和葡萄球菌所致。微生物除了最常见的细菌外，尚有真菌、衣原体、立克次体及病毒等。近年来随着新型抗生素的不断出现，外科手术的进步，感染性心内膜炎死亡率已显著下降，但由于致病微生物的变迁、心脏手术和心导管检查的广泛开展、长期静脉插管输液的增多等因素，本病的发病率并无显著下降。

【病因】

1. 心脏的原发病变　90%的感染性心内膜炎患者均有原发心脏病变，其中以先天性心脏病最为多见，约占80%，室间隔缺损、动脉导管未闭、主动脉瓣狭窄等较常见；后天性心脏病，如风湿性瓣膜病、二尖瓣脱垂综合征等也可并发感染性心内膜炎。心内补片、人造心脏瓣膜等是近年感染性心内膜炎常见的易患因素。

2. 病原体　几乎所有的细菌均可导致感染性心内膜炎，链球菌、葡萄球菌多见，白色葡萄球菌，以及肠球菌、产气杆菌等革兰阴性杆菌引起的感染性心内膜炎正在增多。少数情况下，感染性心内膜炎由一种以上的病原体引起，常见于人工瓣膜手术者。

3. 诱发因素　约1/3的患儿在病史中可找到诱发因素，常见的诱发因素为纠治牙病和扁桃体摘除术。近年心导管检查和介入性治疗、人工瓣膜置换、心内直视手术的广泛开展，也是感染性心内膜炎的重要诱发因素之一，其他诱发因素有长期使用抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂等。

【病理和病理生理】

正常人口腔和上呼吸道常聚集一些细菌，一般不会致病，只有在机体防御功能低下时可侵入血流，特别是口腔感染、拔牙、扁桃体摘除术时易侵入血流，当心腔内膜，特别是心瓣膜存在病理改变或先天性缺损时，细菌易在心瓣膜、心内膜和动脉内膜表面黏着、繁殖，从而形成心内膜炎。但尚需存在双侧心室或大血管间较大的压力差，能够产生高速的血流，冲击心内膜面，使之损伤并暴露心内膜下胶原组织，与血小板和纤维蛋白聚积，形成无菌性赘生物。当有菌血症时，细菌易在上述部位黏附、定植和繁殖，形成有菌赘生物。

受累部位多在压力低的一侧，如室间隔缺损感染性赘生物常见于缺损的右缘、三尖瓣的隔叶及肺动脉瓣；动脉导管未闭在肺动脉侧；主动脉瓣关闭不全在左心室等。狭窄瓣孔及异常通道两侧心室或管腔之间的压力差越大、湍流越明显，压力低的一侧越易形成血栓和赘生物。

基本病理改变是心瓣膜、心内膜及大血管内膜面附着疣状感染性赘生物。赘生物由血小板、白细胞、红细胞、纤维蛋白、胶原纤维和致病微生物等组成。心脏瓣膜的赘生物可致瓣膜溃疡、穿孔；若累及腱索和乳头肌，可使腱索缩短及断裂。累及瓣环和心肌，可致心肌脓肿、室间隔穿孔和动脉瘤，大的或多量的赘生物可堵塞瓣膜口或肺动脉，致急性循环障碍。

赘生物受高速血流冲击可有血栓脱落，随血流散布到全身血管，导致器官栓塞。右心的栓子引起肺栓塞；左心的栓子引起肾、脑、脾、四肢、肠系膜等动脉栓塞。微小栓子栓塞毛细血管，产生皮肤瘀点，即欧氏小结（Osler's node）。肾栓塞时可致梗死、局灶性肾炎或弥漫性肾小球肾炎。脑栓塞时可发生脑膜、脑实质、脊髓、脑神经等弥漫性炎症，产生出血、水肿、脑软化、脑脓肿、颅内动脉瘤破裂等病变。后者破裂可引起颅内各部位的出血，如脑出血、蛛网膜下腔出血。

【临床表现】

临床表现及其严重程度与相关的合并症及病原微生物也有密切关系。新生儿IE的临床表现不典型，与脓毒症及其他原因引起的心功能不全难以区别。常见感染性栓塞引起的骨髓炎、脑膜炎、肺炎等临床表现，也可有呼吸窘迫、心脏杂音、低血压等。新生儿IE病死率高。①发热：是最常见的症状，体温多数超过38℃，热型可不规则或低热。少数病例体温可正常。②心功能

笔记

不全及心脏杂音:部分病例呈现心功能不全或原有心功能不全加重。体温正常的IE患儿多伴有心功能不全。瓣膜损伤反流可出现相应的心脏杂音,或使原有的杂音性质、响度发生改变,但有时较难察觉。③血管征象:瘀斑(球结膜、口腔黏膜、躯干及四肢皮肤)及Janeway斑(手掌和足底红斑或无压痛的出血性瘀点)较少见。主要血管(肺、脑、肾、肠系膜、脾动脉等)栓塞是IE的重要合并症,可出现相关部位的缺血、出血症状(如胸痛、偏瘫、血尿和腹痛等)。④免疫征象:指(趾)甲下出血(呈暗红、线状)、Osier结节[指(趾)掌面红色皮下结节]及Roth斑(眼底椭圆形出血斑,中央苍白)均不是IE特有的症状,临床较少见。免疫复合物性肾小球肾炎可见于部分IE病例,可表现为血尿、肾功能不全。

【实验室检查】

1. 血培养 血细菌培养阳性是确诊感染性心内膜炎的重要依据,凡原因未明的发热、体温持续在1周以上,且原有心脏病者,均应反复多次进行血培养,以提高阳性率。若血培养阳性,尚应做药物敏感试验。最常见的病原菌为草绿色(β溶血性)链球菌与金黄色葡萄球菌,约占阳性血培养的80%以上。

2. 超声心动图 心内膜受损的超声心动图征象主要有赘生物、腱索断裂、瓣膜穿孔、心内修补材料部分裂开、心内脓肿及人工瓣膜瓣周脓肿等。在小儿IE病例中,超声心动图检查可见心内膜受损征象者约占85%。

3. CT 对怀疑有颅内病变者应及时进行CT检查,了解病变的部位和范围。

4. 其他 血常规可见进行性贫血,多为正细胞性贫血,白细胞数增高,中性粒细胞比例升高,血沉加快,C-反应蛋白阳性,血清球蛋白常增多,免疫球蛋白升高,循环免疫复合物及类风湿因子阳性,尿常规有红细胞,发热期可出现蛋白尿。

【诊断】

1. 病理学指标 ①赘生物(包括已形成栓塞的)或心脏感染组织经培养或镜检发现微生物;②赘生物或心脏感染组织经病理检查证实伴活动性心内膜炎。

2. 临床指标

(1)主要指标

1)血培养阳性:分别2次血培养有相同的感染性心内膜炎的常见微生物(草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌等)。

2)心内膜受累证据(超声心动图征象):①附着于瓣膜、瓣膜装置、心脏或大血管内膜、人工材料上的赘生物;②腱索断裂、瓣膜穿孔、人工瓣膜或缺损补片有新的部分裂开;③心腔内脓肿。

(2)次要指标

1)易感染条件:基础心脏疾病、心脏手术、心导管术、经导管介入治疗、中心静脉内置管等。

2)较长时间的发热≥38℃,伴贫血。

3)原有的心脏杂音加重,出现新的心脏杂音,或心功能不全。

4)血管征象:重要动脉栓塞、感染性动脉瘤、瘀斑、脾肿大、颅内出血、结膜出血、Janeway斑。

5)免疫学征象:肾小球肾炎、Osier结节、Both斑、类风湿因子阳性。

6)微生物学证据:血培养阳性,但未符合主要标准中的要求。

【治疗】

总的原则是积极抗感染、加强支持疗法,但在应用抗生素之前必须先做几次血培养和药物敏感试验,以期对选用抗生素及剂量提供指导。

1. 抗生素 应用原则是早期、联合、足量、足疗程、选择敏感的抗生素。在具体应用时,对不同的病原菌感染选用不同的抗生素。抗生素应连用4~8周,用至体温正常,栓塞现象消失,周围血象、血沉恢复正常,血培养阴性。停药8周后需复查血培养。

笔记

2. 一般治疗 包括细心护理,保证患者充足的热量供应,可少量多次输新鲜血或血浆,也可

输注丙种球蛋白。

3. 手术治疗　近年早期外科治疗感染性心内膜炎取得了良好效果。手术指征为：①瓣膜功能不全引起的中重度心力衰竭；②抗生素使用1周以上仍高热，赘生物增大；③反复发生栓塞；④真菌感染；⑤瓣膜穿孔破损。

【预后和预防】

合理应用抗生素治疗以来，近年病死率已有明显下降。残留严重瓣膜损伤者，需进行瓣膜修复或置换术。有先天性或风湿性心脏病的患儿平时应注意口腔卫生，防止齿龈炎、龋齿；预防感染；若施行口腔手术、扁桃体摘除术、心导管检查和心脏手术时，可于术前1~2小时及术后48小时使用抗生素治疗。

第八节　小儿心律失常

儿童时期如果心脏的心肌细胞兴奋性、传导性和自律性等电生理发生改变，都可导致心律失常（cardiac arrhythmia）。儿科的心律失常可以是先天性的，也可以是获得性的：如风湿热、心肌炎；毒物、毒素；药物或心脏手术后。心律失常的主要危险是由此产生的严重心动过缓或心动过速，可导致心搏出量的降低，并可能引起晕厥或猝死。但大多数心律失常并无生命危险，如单纯房性、室性期前收缩可存在于正常儿童中，准确判断心律失常是否对生命构成威胁非常重要。

一、期前收缩

期前收缩（premature beat）是由心脏异位兴奋灶发放的冲动所致，为小儿时期最常见的心律失常。异位起搏点可位于心房、房室交界或心室组织，分别引起房性、交界性及室性期前收缩，其中以室性期前收缩为多见。

【病因】

常见于无器质性心脏病的小儿。可由疲劳、精神紧张、自主神经功能不稳定等引起，但也可发生于心肌炎、先天性心脏病或风湿性心脏病的小儿。另外，药物（如拟交感胺类、洋地黄、奎尼丁）中毒及缺氧、酸碱失衡、电解质紊乱（低血钾）、心导管检查、心脏手术等均可引起期前收缩。健康学龄儿童中约1%~2%有期前收缩。

【临床表现】

小儿症状较成人为轻，常缺乏主诉。个别年长儿可诉心悸、胸闷、不适。期前收缩的次数因人而异，同一患儿在不同时间亦可有较大出入。某些患儿于运动后心率增快时期前收缩减少，但也有反而增多者。后者提示可能同时存在器质性心脏病。为了明确诊断，了解期前收缩的性质，必须进行心电图检查。根据心电图有无P'波的存在、P'波的形态、PR间期的长短以及QRS波的形态来判断期前收缩属于何种类型。

【辅助检查】

1. 房性期前收缩的心电图特征　①P'波提前，可与前一心动的T波重叠；②P'R间期在正常范围；③期前收缩后代偿间隙不完全；④如伴有变形的QRS波则为心室内差异传导所致（图13-15）。

2. 交界性期前收缩的心电图特征　①QRS波提前，形态、时限与正常窦性基本相同。②期前收缩所产生的QRS波前或后有逆行P'波，P'R<0.10秒。有时P'波可与QRS波重叠而辨认不清。③代偿间歇往往不完全（图13-16）。

3. 室性期前收缩（ventricular premature beat）的心电图特征　①QRS波提前，其前无异位P波；②QRS波宽大、畸形，T波与主波方向相反；③期前收缩后多伴有完全代偿间歇（图13-17）。

笔记

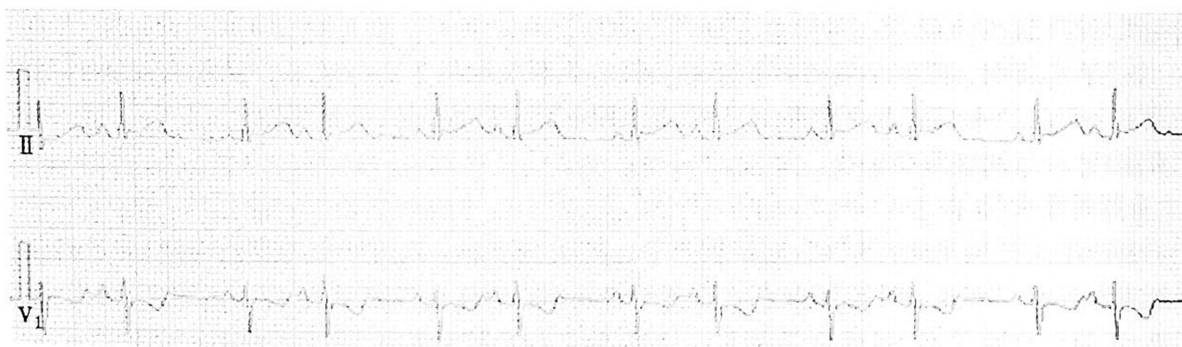


图 13-15 房性期前收缩的心电图特征

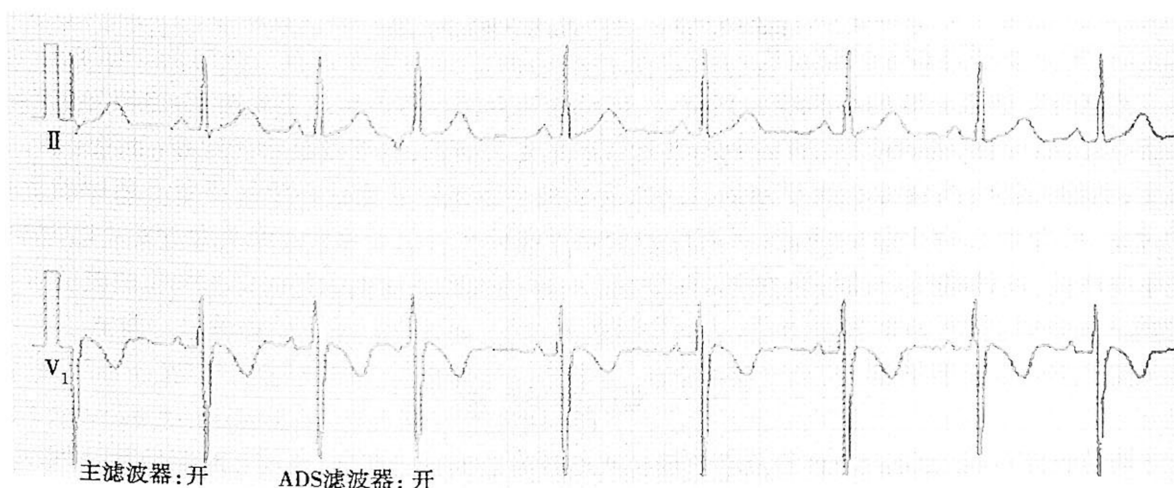


图 13-16 交界性期前收缩的心电图特征

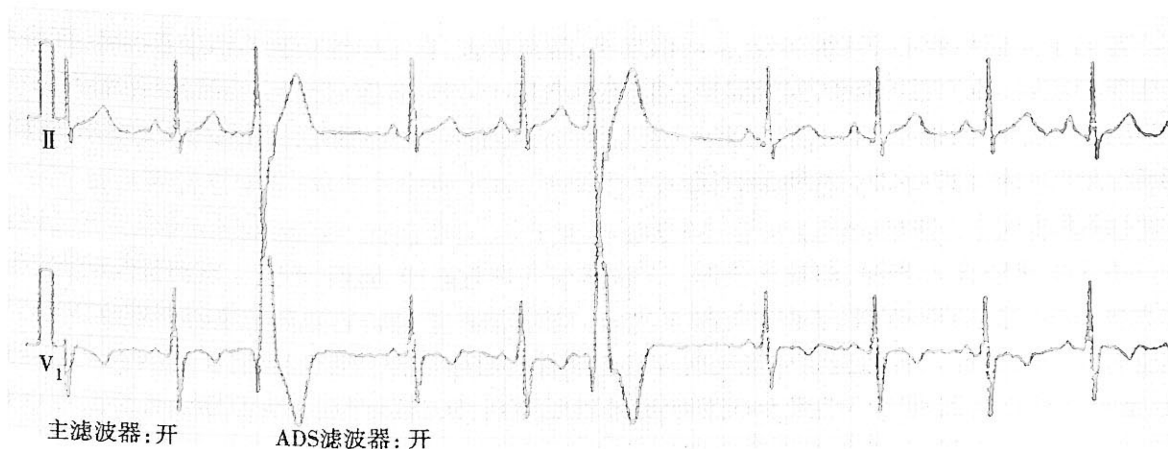


图 13-17 室性期前收缩的心电图特征

【治疗】

必须针对基本病因治疗原发病。一般认为，若期前收缩次数不多，无自觉症状，或期前收缩虽频发呈联律性，但形态一致，活动后减少或消失则不需用药治疗。有些患者期前收缩可持续多年，但不少患者最终自行消退。对在器质性心脏病基础上出现的期前收缩或有自觉症状、心电图上呈多源性者，则应予以抗心律失常药物治疗。根据期前收缩的不同类型选用药物。可服用普罗帕酮或普萘洛尔等β受体阻滞剂。房性期前收缩若用以上药物无效，可改用洋地黄类。室性期前收缩必要时可选用利多卡因、美西律和莫雷西嗪等。

二、阵发性室上性心动过速

阵发性室上性心动过速(paroxysmal supraventricular tachycardia)是小儿最常见的异位快速心律失常。是指异位激动在希氏束以上的心动过速。主要由折返机制造成,少数为自律性增高或平行心律。本病是对药物反应良好的儿科急症之一。若不及时治疗,易致心力衰竭。本病可发生于任何年龄,容易反复发作,但初次发病以婴儿时期多见。

【病因】

可发生于先天性心脏病、预激综合征、心肌炎、心内膜弹力纤维增生症等疾病的基础上。但多数患儿无器质性心脏疾患。感染为常见诱因,但也可因疲劳、精神紧张、过度换气、心脏手术时和手术后、心导管检查等诱发。

【临床表现】

小儿常突然烦躁不安、面色青灰、皮肤湿冷、呼吸增快、脉搏细弱,常伴有干咳,有时呕吐。年长儿还可自诉心悸、心前区不适、头晕等。发作时心率突然增快在160~300次/分之间,一次发作可持续数秒钟至数日。发作停止时心率突然减慢,恢复正常。此外,听诊时第一心音强度完全一致,发作时心率较固定而规则等为本病的特征。发作持续超过24小时者易引发心力衰竭。

【辅助检查】

1. X线检查 取决于原来有无心脏器质性病变和心力衰竭。透视下见心脏冲动减弱。

2. 心电图检查 P波形态异常,往往较正常时小,常与前一心动的T波重叠,以致无法辨认。QRS波形态同窦性(图13-18)。发作持续时间较久者,可有暂时性ST段及T波改变。部分患儿在发作间歇期可有预激综合征表现。有时需与窦性心动过速及室性心动过速相鉴别。

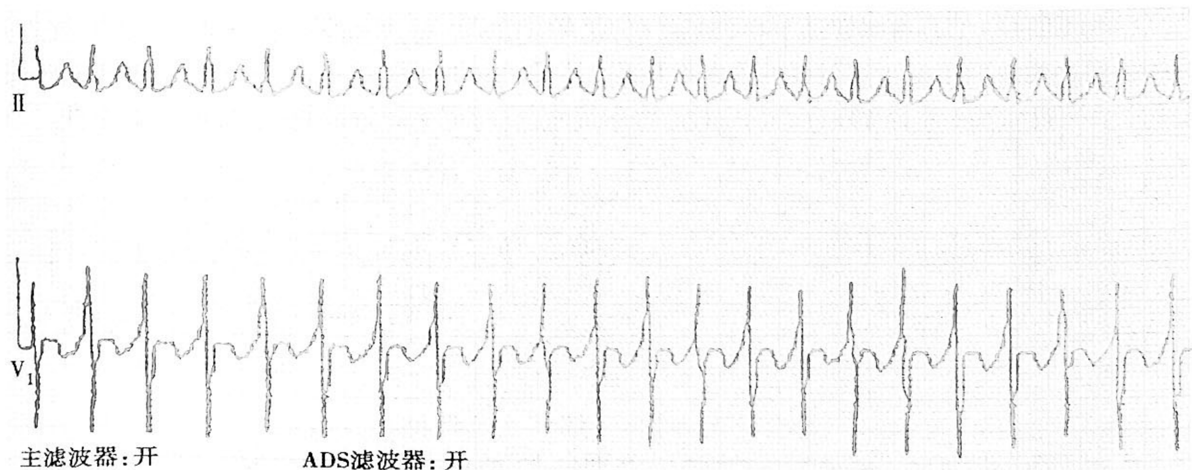


图13-18 阵发性室上性心动过速

【治疗】

1. 兴奋迷走神经终止发作 对无器质性心脏病、无明显心力衰竭者可先用此方法刺激咽部,以压舌板或手指刺激患儿咽部使之产生恶心、呕吐,使患儿深吸气后屏气。如无效时可试用压迫颈动脉窦法、潜水反射法。

2. 以上方法无效或当即有效但很快复发时,可考虑应用下列药物治疗。

(1)洋地黄类药物:适用于病情较重,发作持续24小时以上,有心力衰竭表现者。室性心动过速或洋地黄中毒引起的室上性心动过速禁用此药。低血钾、心肌炎、阵发性室上性心动过速伴房室传导阻滞或肾功能减退者慎用。

（2）β 受体阻滞剂：重度房室传导阻滞，伴有哮喘及心力衰竭者禁用。

（3）选择性钙拮抗剂：抑制钙离子进入细胞内，疗效显著。不良反应为血压下降，并具有明显负性肌力作用，加重房室传导阻滞，1 岁以内婴儿禁用。

（4）钠通道阻滞剂：可有效终止室上性心动过速，具有良好的效果，而且副作用较少见。

3. 电学治疗　对个别药物疗效不佳者，尤其是血流动力学不稳定者，除洋地黄中毒外，可考虑用直流电同步电击转律。有条件者，可使用经食管心房调搏或经静脉右心房内调搏，终止室上性心动过速。

4. 射频消融术（radiofrequency ablation）　药物治疗无效，发作频繁，逆传型、房室折返型可考虑使用此方法。

三、室性心动过速

室性心动过速（ventricular tachycardia）是指起源于希氏束分叉处以下的 3~5 个宽大畸形 QRS 波组成的心动过速。

【病因】

可由心脏手术、心导管检查、严重心肌炎、先天性心脏病、感染、缺氧、电解质紊乱等原因引起。但不少病例其病因不易确定。

【临床表现】

与阵发性室上性心动过速相似，但症状比较严重。小儿烦躁不安、苍白、呼吸急促。年长儿可主诉心悸、心前区疼痛，严重病例可有晕厥、休克、充血性心力衰竭等。发作短暂者血流动力学改变较轻；发作持续24小时以上者则可发生显著的血流动力学改变。体格检查发现心率增快，常在 150 次 / 分以上，节律整齐，心音可有强弱不等现象。

【辅助检查】

心电图特征：①心室率常在 150~250 次 / 分之间，QRS 波宽大畸形，时限增宽；② T 波方向与QRS波主波方向相反，P波与QRS波之间无固定关系；③QT间期多正常，可伴有QT间期延长，多见于多形性室速（图 13-19）；④心房率较心室率缓慢，有时可见到室性融合波或心室夺获。

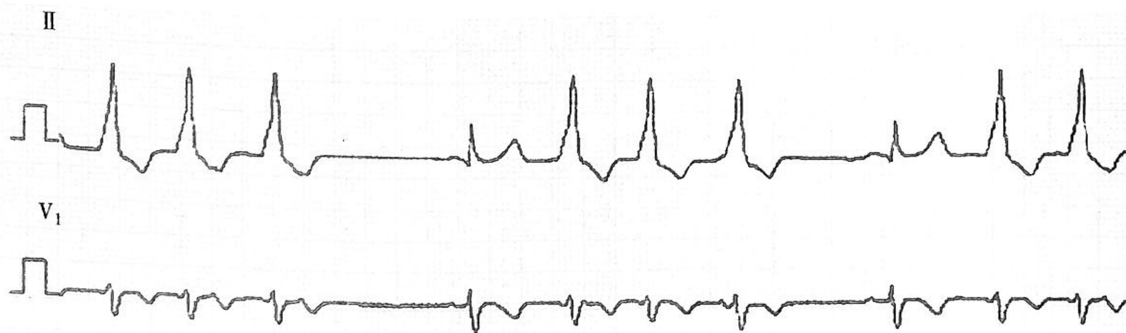


图 13-19　室性心动过速的心电图

心电图是诊断室性心动过速的重要手段，但有时与室上性心动过速伴心室内差异传导的鉴别比较困难，必须综合临床病史、体格检查、心电图特点、对治疗措施的反应等仔细加以区别。

【治疗】

室性心动过速是一种严重的快速心律失常，可发展为心室颤动，致心脏性猝死。同时有心脏病存在者病死率可达 50% 以上，所以必须及时诊断，予以适当处理。药物可选用利多卡因 0.5~1.0mg/kg 静脉滴注或缓慢推注。必要时可每隔 10~30 分钟重复，总量不超过 5mg/kg。此药能控制心动过速，但作用时间很短，剂量过大能引起惊厥、传导阻滞等毒性反应。伴有血压下降或心力衰竭者首选同步直流电复律（1~2J/kg），转复后再用利多卡因维持。预防复发可用口服普

笔记

罗帕酮、胺碘酮和索他洛尔等。

对多型性室速伴 QT 间期延长者，如为先天性因素，则首选β受体阻滞剂，禁忌应用Ⅰa、Ⅰc及Ⅲ类药物和异丙肾上腺素。后天性因素所致者，可选用异丙肾上腺素，必要时可试用利多卡因。

四、房室传导阻滞

房室传导阻滞（AV block）是指由于房室传导系统某部位的不应期异常延长，激动心房向心室传播，过程中传导延缓或部分甚至全部不能下传的现象，临床上将房室传导阻滞分为三度。

1. 一度房室传导阻滞　房室传导时间延长，心电图表现为 PR 间期超过正常范围，但每个心房激动都能下传到心室（图 13-20）。

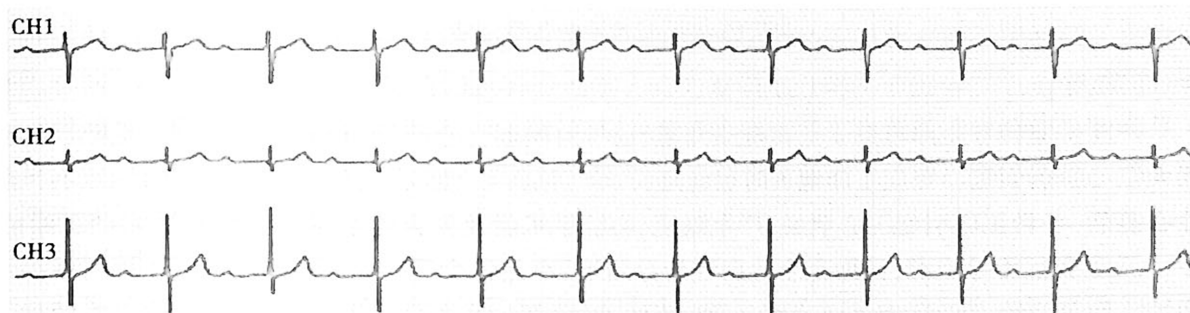


图 13-20　一度房室传导阻滞

2. 二度房室传导阻滞　二度房室传导阻滞时窦房结的冲动不能全部传达心室，因而造成不同程度的漏搏。通常又可分为两型：

（1）莫氏Ⅰ型：又称为文氏现象。特点是 PR 间期逐步延长，最终 P 波后不出现 QRS 波，在 PR 间期延长的同时，RR 间期往往逐步缩短，且脱漏的前后两个 R 波的距离小于最短的 RR 间期的 2 倍（图 13-21）。

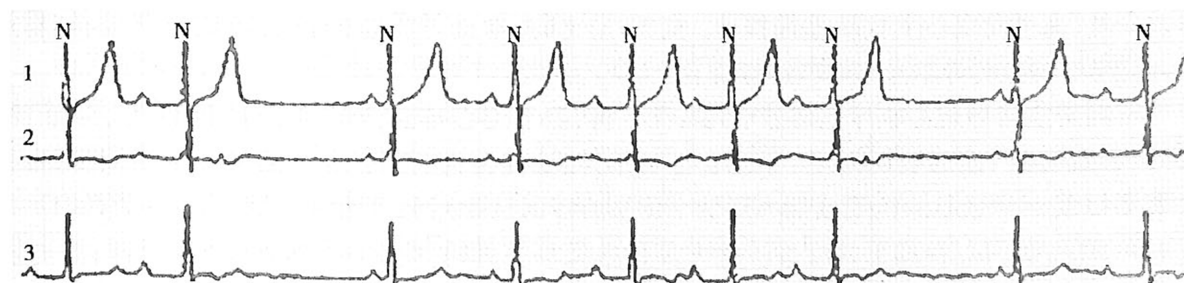


图 13-21　二度房室传导阻滞（莫氏Ⅰ型）

（2）莫氏Ⅱ型：此型特点为 PR 间期固定不变，心房搏动部分不能下传到心室，发生间歇性心室脱漏，且常伴有 QRS 波，增宽（图 13-22）。

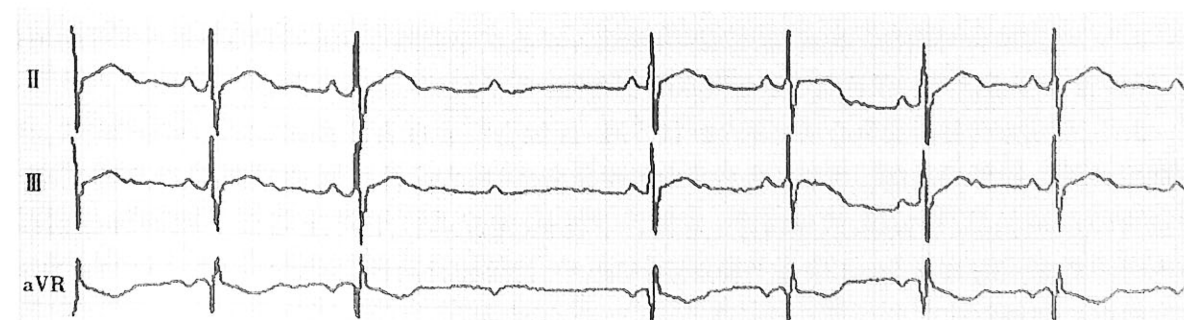


图 13-22　二度房室传导阻滞（莫氏Ⅱ型）

笔记

3. 三度房室传导阻滞 此时，房室传导阻滞有效不应期极度延长，使P波全部落在了有效不应期内，完全不能下传到心室，心房与心室各自独立活动，彼此无关。心室率较心房率慢（图13-23）。

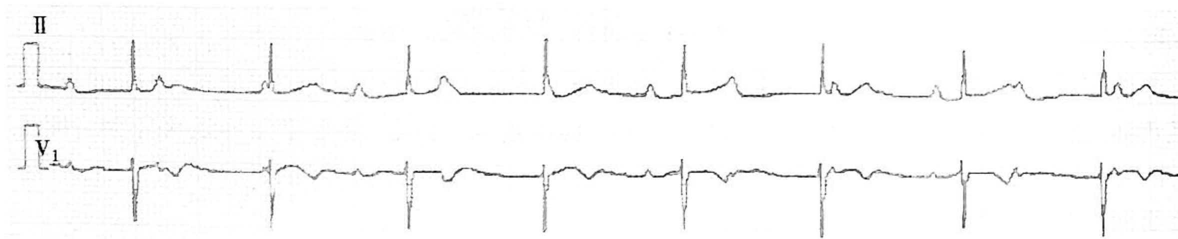


图13-23 三度房室传导阻滞

【病因】

一度房室传导阻滞可见于正常健康儿童，也可由风湿性心脏炎、病毒性心肌炎、发热、肾炎、先天性心脏病引起。在应用洋地黄时也能延长PR间期。二度房室传导阻滞产生的原因有风湿性心脏病、各种原因引起的心肌炎、严重缺氧、心脏手术后及先天性心脏病（尤其是大动脉错位）等。三度房室传导阻滞，又称完全性房室传导阻滞，小儿较少见。病因可分为先天性与获得性两种。前者中约50%的患儿的心脏并无形态学改变，部分患儿合并先天性心脏病或心内膜弹力纤维增生症等。后者以心脏手术引起者最为常见，其次为病毒性心肌炎，新生儿低血钙与酸中毒也可引起暂时性三度房室传导阻滞。

【临床表现】

一度房室传导阻滞本身对血流动力学并无不良影响。临床听诊，除第一心音较低钝外，并无其他特殊体征。诊断主要通过心电图检查。

二度房室传导阻滞临床表现取决于基本心脏病变以及由传导阻滞引起的血流动力学改变。当心室率过缓时可引起胸闷、心悸，甚至产生眩晕和晕厥。听诊时除原有心脏疾患所产生的听诊改变外，尚可发现心律不齐、脱漏搏动。莫氏Ⅰ型比Ⅱ型常见，但Ⅱ型的预后则比较严重，容易发展为完全性房室传导阻滞，导致阿-斯综合征。

三度房室传导阻滞临床上部分小儿并无主诉，重者因心排血量减少而自觉乏力、眩晕、活动时气短。最严重的表现为阿-斯综合征发作，知觉丧失，甚至死亡。某些小儿则表现为心力衰竭以及对应激状态的耐受能力降低。体格检查时脉率缓慢而规则，第一心音强弱不一，有时可闻及第三心音或第四心音。绝大多数患儿心底部可闻及Ⅰ~Ⅱ级喷射性杂音，为心脏每次搏出量增加引起的半月瓣相对狭窄所致。由于经过房室瓣的血量也增加，所以可闻及舒张中期杂音。X线检查发现的不伴有其他心脏疾患的三度房室传导阻滞中，60%亦有心脏增大。

【治疗】

1. 一度房室传导阻滞应着重病因治疗，基本上不需特殊治疗，预后较好。

2. 二度房室传导阻滞的治疗应针对原发疾病。当心室率过缓、心脏搏出量减少时可用阿托品、异丙肾上腺素治疗。预后与心脏的基本病变有关。

3. 三度房室传导阻滞有心功能不全症状或阿-斯综合征表现者需积极治疗。纠正缺氧与酸中毒可改善心脏传导功能。由心肌炎或手术暂时性损伤引起者，肾上腺皮质激素可消除局部水肿。可口服阿托品、麻黄碱，或异丙肾上腺素舌下含服，重症者应用阿托品皮下或静脉注射，或异丙肾上腺素1mg溶于5%~10%葡萄糖溶液250ml中，持续静脉滴注，速度为0.05~2μg/(kg·min)，然后根据心率调整速度。

笔记

安装起搏器的指征为：反复发生阿-斯综合征，药物治疗无效或伴心力衰竭者。一般先

安装临时起搏器，经临床治疗可望恢复正常，若观察4周左右仍未恢复，应考虑安置永久起搏器。

第九节　心力衰竭

充血性心力衰竭（congestive heart failure）是指心脏工作能力（心肌收缩或舒张功能）下降，即心排血量绝对或相对不足，不能满足全身组织代谢的需要的病理状态。心力衰竭是儿童时期的危重症之一。

【病因】

小儿时期心力衰竭以1岁以内发病率最高，其中尤以先天性心脏病引起者最多见。先天性心脏病中，流出道狭窄即可导致后负荷，即压力负荷增加，某些流入道狭窄的作用相同。左向右分流和瓣膜反流则导致前负荷（容量负荷）增加。心力衰竭也可继发于病毒性心肌炎、川崎病、心肌病、心内膜弹力纤维增生症等。儿童时期以风湿性心脏病和急性肾炎所致的心力衰竭最为多见。另外，贫血、营养不良、电解质紊乱、严重感染、心律失常和心脏负荷过重等都是儿童心力衰竭发生的诱因。

【病理生理】

心脏功能从正常发展到心力衰竭，经过一段代偿过程，心脏出现心肌肥厚、心脏扩大和心率增快。由于心肌纤维伸长和增厚，使收缩力增强，排血量增多。如基本病因持续存在，则代偿性改变相应发展，心肌能量消耗增多，冠状动脉血供相对不足，心肌收缩速度减慢和收缩力减弱。心率增快超过一定限度时，舒张期缩短，心排血量反而减少。心排血量通过代偿不能满足身体代谢需要时，即出现心力衰竭。

心力衰竭时心排血量一般均减少到低于正常休息时的心排血量，故称为低输血量心力衰竭。但由甲状腺功能亢进、组织缺氧、严重贫血、动静脉瘘等引进的心力衰竭，体循环量增多，静脉回流量和心排血量高于正常；心力衰竭发生后，心排血量减少，但仍可超过正常休息时的心排血量，故称为高输出血量心力衰竭。

心力衰竭时由于心室收缩期排血量减少，心室内残余血量增多。舒张期充盈压力增高，可同时出现组织缺氧以及心房和静脉淤血。组织缺氧，交感神经活性增加，引起皮肤内脏血管收缩，血液重新分布，以保证重要器官的血供。肾血管收缩后肾血流量减少，肾小球滤过率降低，肾素分泌增加，继而醛固酮分泌增多，使近端和远端肾曲小管对钠的重吸收增多，体内水钠潴留，引起血容量增多，组织间隙等处体液淤积。近年来对神经内分泌在心力衰竭发生发展过程中的调节作用有了新的认识。心力衰竭时心排血量减少，可通过交感神经激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，从而引起β受体-腺苷酸环化酶系统调节紊乱，使外周血管收缩，水钠潴留，以致加剧心室重塑，促进心力衰竭的恶化。

心室负荷过重可分为容量负荷过重和压力负荷过重。前者在轻度或中度时心肌代偿能力较后者好些，例如房间隔缺损虽然有时分流量很大，但属舒张期负荷过重，在儿童期很少发生心力衰竭；肺动脉瓣狭窄属收缩期负荷过重，心力衰竭出现更早些；主动脉瓣缩窄伴动脉导管未闭则兼有收缩期和舒张期负荷过重，故在新生儿时期可致死。

【临床表现】

年长儿心力衰竭的症状与成人相似，主要表现为乏力、活动后气急、食欲减低、腹痛和咳嗽。安静时心率增快，呼吸浅表、增速，颈静脉怒张，肝增大、有压痛，肝颈反流试验阳性。病情较重者尚有端坐呼吸、肺底部可闻及湿啰音，并出现水肿，尿量明显减少。心脏听诊除原有疾病产生的心脏杂音和异常心音外，常可听到心尖区第一心音减低和奔马律。

婴幼儿心力衰竭的临床表现有一定特点。常见症状为呼吸快速、表浅、频率可达50~100次/

笔记

分，喂养困难，体重增长缓慢，烦躁多汗，哭声低弱，肺部可闻及干啰音或哮鸣音。水肿首先见于颜面、眼睑等部位，严重时鼻唇三角区呈现青紫。

【诊断】

1. 临床诊断依据 ①安静时心率增快，婴儿 >180 次 / 分，幼儿 >160 次 / 分，不能用发热或缺氧解释；②呼吸困难，青紫突然加重，安静时呼吸达 60 次 / 分以上；③肝肿大，达肋下 3cm 以上，或在密切观察下短时间内较前增大，而不能以横膈下移等原因解释；④心音明显低钝，或出现奔马律；⑤突然烦躁不安，面色苍白或发灰，而不能用原有疾病解释；⑥尿少、下肢水肿，已经除外营养不良、肾炎、维生素 B_1 缺乏等原因。

2. 其他检查 上述前 4 项为临床诊断的主要依据。尚可结合其他几项以及下列 1~2 项检查进行综合分析。

(1) 胸部 X 线检查：心影多呈普遍性扩大，搏动减弱，肺纹理增多，肺门或肺门附近阴影增加，肺部淤血。

(2) 心电图检查：不能表明有无心力衰竭，但有助于病因诊断及指导洋地黄的应用。

(3) 超声心动图检查：可见心室和心房腔扩大，M 型超声心动图显示心室收缩时间延长，射血分数降低。心脏舒张功能不全时，二维超声心动图对诊断和引起心力衰竭的病因判断有帮助。

【治疗】

应重视病因治疗，先天性心脏病患者的内科治疗往往是术前的准备，而且手术后亦需继续治疗一个时期；心肌病患者内科治疗可使症状获得暂时缓解；如心力衰竭由甲状腺功能亢进、重度贫血或维生素 B_1 缺乏、病毒性或中毒性心肌炎等引起，则需及时治疗原发疾病。心力衰竭的内科治疗有下列几方面：

1. 一般治疗 充分的休息和睡眠可减轻心脏负担，平卧或取半卧位，尽力避免患儿烦躁、哭闹，必要时可适当应用镇静剂，苯巴比妥、吗啡(0.05mg/kg)皮下或肌内注射常能取得满意效果，但需警惕呼吸抑制。供氧往往是需要的。心力衰竭时，患者易发生酸中毒、低血糖和低血钙，新生儿时期更是如此。因此一旦发生以上情况，应予及时纠正。应给予容易消化及富有营养的食品，一般饮食中钠盐应减少，很少需要严格的极度低钠饮食。

2. 洋地黄类药物 迄今为止洋地黄仍是儿科临床上广泛使用的强心药物之一。洋地黄作用于心肌细胞上的 Na^+-K^+ATP 酶，抑制其活性，使细胞内 Na^+ 浓度升高，通过 Na^+-Ca^{2+} 交换，使细胞内 Ca^{2+} 升高，从而加强心肌收缩力，使心室排空完全，心室舒张终末期压力明显下降，静脉淤血症状减轻。近年更认识到它对神经内分泌和压力感受器的影响。洋地黄能直接抑制过度的神经内分泌活性(主要抑制交感神经活性作用)。除正性肌力作用外，洋地黄还具有负性传导、负性心率等作用。洋地黄对左心瓣膜反流、心内膜弹力纤维增生症、扩张型心肌病和某些先天性心脏病等所致的充血性心力衰竭均有效。尤其是对合并心率增快、房扑、房颤者更有效。对贫血、心肌炎引起者疗效较差。

小儿时期常用的洋地黄制剂为地高辛(digoxin)，可口服和静脉注射，作用时间较快，排泄亦较迅速，因此剂量容易调节，药物中毒时处理也比较容易。地高辛酏剂口服吸收率更高。早产儿对洋地黄比足月儿敏感，后者又比婴儿敏感。婴儿的有效浓度为 2~4ng/ml，大年龄儿童为 1~2ng/ml。由于洋地黄的剂量和疗效的关系受到多种因素的影响，所以洋地黄的剂量要个体化。常用剂量和用法见表 13-1。

笔记

表 13-1　洋地黄类药物的临床应用

洋地黄制剂	给药法	洋地黄化总量（mg/kg）	每日平均维持量	效力开始时间	效力最大时间	中毒作用消失时间	效力完全消失时间
地高辛	口服	<2 岁 0.05~0.06；>2 岁 0.03~0.05（总量不超过 1.5mg）	1/5 洋地黄化量，分 2 次	2 小时	4~8 小时	1~2 天	4~7 天
	静脉	口服量的 1/3~1/2		10 分钟	1~2 小时		
毛花苷丙（西地兰）	静脉	<2 岁 0.03~0.04；>2 岁 0.02~0.03		15～30 分钟	1~2 小时	1 天	2~4 天

（1）洋地黄化：如病情较重或不能口服者，可选用毛花苷丙或地高辛静脉注射，首次给洋地黄化总量的 1/2，余量分 2 次，每隔 4~6 小时给予，多数患儿可于 8~12 小时内达到洋地黄化；能口服的患者开始给予口服地高辛，首次给洋地黄化总量的 1/3 或 1/2，余量分 2 次，每隔 6~8 小时给予。

（2）维持量：洋地黄化后 12 小时可开始给予维持量。维持量的疗程视病情而定：急性肾炎合并心力衰竭者往往不需用维持量或仅需短期应用；短期难以去除病因者，如心内膜弹力纤维增生症或风湿性心瓣膜病等，则应注意随患儿体重增长及时调整剂量，以维持小儿血清地高辛的有效浓度。

（3）使用洋地黄的注意事项：用药前应了解患儿在 2~3 周内的洋地黄使用情况，以防药物过量引起中毒。各种病因引起的心肌炎患儿对洋地黄耐受性差，一般按常规剂量减去 1/3，且饱和时间不宜过快。未成熟儿和 <2 周的新生儿因肝肾功能尚不完善，易引起中毒，洋地黄化剂量应偏小，可按婴儿剂量减少 1/3~1/2。钙剂对洋地黄有协同作用，故用洋地黄类药物时应避免用钙剂。此外，低血钾可促使洋地黄中毒，应予注意。

（4）洋地黄毒性反应：心力衰竭越重、心功能越差者，其治疗量和中毒量越接近，故易发生中毒。肝肾功能障碍、电解质紊乱、低钾、高钙、心肌炎和大剂量利尿之后的患儿均易发生洋地黄中毒。小儿洋地黄中毒最常见的表现为心律失常，如房室传导阻滞、室性期前收缩和阵发性心动过速等；其次为恶心、呕吐等胃肠道症状；神经系统症状，如嗜睡、头晕、色视等较少见。

洋地黄中毒时应立即停用洋地黄和利尿剂，同时补充钾盐。小剂量钾盐能控制洋地黄引起的室性期前收缩和阵发性心动过速。轻者每日用氯化钾 0.075~0.1g/kg，分次口服；严重者每小时 0.03~0.04g/kg 静脉滴注，总量不超过 0.15g/kg，滴注时用 10% 葡萄糖稀释成 0.3% 浓度。肾功能不全和合并房室传导阻滞时忌静脉给钾。钾盐治疗无效或并发其他心律失常时的治疗参见本章第八节。

3. 利尿剂　钠水潴留为心力衰竭的一个重要病理生理改变，故合理应用利尿剂为治疗心力衰竭的一项重要措施。当使用洋地黄类药物而心力衰竭仍未完全控制，或伴有显著水肿者，宜加用利尿剂（表 13-2）。对急性心力衰竭或肺水肿者可选用快速强效利尿剂，如呋塞米或依他尼酸，其作用快而强，可排出较多的 Na^+，而 K^+ 的损失相对较少。慢性心力衰竭一般联合使用噻嗪类与保钾利尿剂，并采用间歇疗法维持治疗，防止电解质紊乱。

表 13-2　各种利尿剂的临床应用

药名	剂量和方法	作用时间	并发症及注意事项	作用强弱
碱性利尿剂				
依他尼酸 25mg/支、20mg/片	静脉注射：每次 1mg/kg，稀释成 2mg/ml，5~10 分钟缓推，必要时 8~12 小时可重复。口服：2~3mg/(kg·d)，分 2~3 次	静脉注射后 15 分钟，口服 30 分钟开始起作用。1~2 小时为利尿高峰	可引起脱水、低血钾、碱中毒。肾衰竭者用依他尼酸有耳聋危险，婴儿慎用	++++

笔记

续表

药名	剂量和方法	作用时间	并发症及注意事项	作用强弱
噻嗪类				
氢氯噻嗪 25mg/片	口服：1~5mg/(kg·d)，分2~3 次，维持治疗服 4 天停 3 天，<6 个月者，0.5~0.75mg/(kg·d)，分2~3 次	1 小时开始，4~6 小时达高峰，持续 12 小时	常用可致低电解质紊乱（低血钾、低血氯）及心律失常、粒细胞减少	+++
保钾利尿剂				
螺内酯 20mg/ 粒	口服：1~2mg(kg·d)，分2~3 次	8~12 小时开始，3~4 小时达高峰，持续2~3 天	有保血钾、保血氯作用，和噻嗪类联用可增强疗效	+
氨苯蝶啶 50mg/片	口服 2~4mg/(kg·d)，分2~3 次	1 小时开始，4~6 小时达高峰，持续 12 小时		+

4. 血管扩张剂 近年来应用血管扩张剂治疗顽固性心力衰竭取得一定疗效。小动脉的扩张使心脏后负荷降低，从而可能增加心排血量，同时静脉的扩张使前负荷降低，心室充盈压下降，肺充血的症状亦可能得到缓解，对左心室舒张压增高的患者更为适用。

（1）血管紧张素转换酶抑制剂：血管紧张素转换酶抑制剂通过抑制血管紧张素转换酶，减少循环中血管紧张素Ⅱ的浓度来发挥效应。国际大规模多中心随机对照临床试验证明，该药能有效缓解心力衰竭的临床症状，改善左心室的收缩功能，防止心肌重构，逆转心室肥厚，降低心力衰竭患者的死亡率。依那普利（苯脂丙脯酸）剂量为每日 0.05~0.1mg/kg，一次口服。

（2）硝普钠：硝普钠能释放 NO，使 cGMP 升高而松弛血管平滑肌，扩张小动脉、静脉的血管平滑肌，作用强、起效快、持续时间短。硝普钠对急性心力衰竭（尤其是急性左心衰竭、肺水肿）伴周围血管阻力明显增加者效果显著。在治疗体外循环心脏手术后的低心排综合征时联合多巴胺效果更佳。应在动脉压力监护下进行。

（3）酚妥拉明（苄胺唑啉）：α 受体阻滞剂，以扩张小动脉为主，兼有扩张静脉的作用。

5. 其他药物治疗 心力衰竭伴有血压下降时可应用多巴胺，这有助于增加心排血量，提高血压而心率不一定明显增快。

（桂永浩）

参考文献

1. Hugh D. Allen, David J. Driscoll, Robert E. Shaddy, et al.Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents.8th ed.Baltimore: Williams & Wilkins, 2008.

2. Robert H. Anderson, Edward J. Baker, Fergus J. McCartney, et al.Pediatric Cardiology.3rd ed.Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008.

3. Simcha Yagel, Norman H Silverman, Ulrich Gembruch.Fetal Cardiology.2nd ed.New York: Informa Healthcare, 2009.

4. 杨思源，陈树宝. 小儿心脏病学. 第 4 版. 北京：人民卫生出版社，2011.

5. Myung K Park. 实用小儿心脏病学. 桂永浩，刘芳，主译. 北京：人民军医出版社，

笔记

2009.

6. Myung K.Park. 实用小儿心脏病学手册. 桂永浩,刘芳,主译. 北京:人民军医出版社,2011.

7. 周爱卿. 先天性心脏病心导管术. 上海:上海科学技术出版社,2009.

8. 张善通,陈张根,贾兵. 小儿胸心外科学. 上海:上海科学技术文献出版社,2007.

9. 张桂珍,陆玲. 先天性心脏病超声心动图. 北京:人民卫生出版社,2005.

10. 周爱卿,蒋世良. 先天性心脏病经导管介入治疗指南. 中华儿科杂志,2004,42(3):234-239.

11. 陈竺. 医学遗传学. 北京:人民军医出版社,2005.

12. The American Heart Association.Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease:a scientific statement from the American Heart Association. Circulation,2011,123(22):2607-2652.

13. Benson DW,Martin LJ.Complex story of the genetic origins of pediatric heart disease. Circulation,2010,121(11):1277-1279.

笔记

第十四章　泌尿系统疾病

第一节　儿童泌尿系统解剖生理特点

一、解剖特点

（一）肾脏

儿童年龄越小，肾脏相对越重，新生儿两肾重量约为体重的1/125，而成人两肾重量约为体重的1/220。婴儿肾脏位置较低，其下极可低至髂嵴以下第4腰椎水平，2岁以后始达髂嵴以上。右肾位置稍低于左肾。2岁以内健康儿童腹部触诊时容易扪及肾脏。婴儿肾脏表面呈分叶状，至2~4岁时，分叶完全消失。

（二）输尿管

婴幼儿输尿管长而弯曲，管壁肌肉和弹力纤维发育不良，容易受压及扭曲而导致梗阻，发生尿潴留而诱发感染。

（三）膀胱

婴儿膀胱位置比年长儿高，尿液充盈时，膀胱顶部常在耻骨联合之上，顶入腹腔而容易触到，随年龄增长逐渐下降至盆腔内。

（四）尿道

新生女婴尿道长仅1cm（性成熟期3~5cm），且外口暴露又接近肛门，易受细菌污染。男婴尿道虽较长，但常有包茎和包皮过长，尿垢积聚时也易引起上行性细菌感染。

二、生理特点

肾脏有许多重要功能：①排泄功能：排出体内代谢终末产物，如尿素、有机酸等；②调节机体水、电解质、酸碱平衡，维持内环境相对稳定；③内分泌功能：产生激素和生物活性物质，如促红细胞生成素、肾素、前列腺素等。肾脏完成其生理活动，主要通过肾小球滤过和肾小管重吸收、分泌及排泄。儿童肾脏虽具备大部分成人肾的功能，但其发育是由未成熟逐渐趋向成熟。在胎龄36周时肾单位数量（每肾85万~100万）已达成人水平，出生后上述功能已基本具备，但调节能力较弱，贮备能力差，一般至1~2岁时才接近成人水平。

（一）胎儿肾功能

胎儿于12周末，由于近曲小管刷状缘的分化及小管上皮细胞开始运转，已能形成尿液。但此时主要通过胎盘来完成机体的排泄和调节内环境稳定，故无肾的胎儿仍可存活和发育。

（二）肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）

新生儿出生时肾小球滤过率比较低，为成人的1/4，早产儿更低，3~6个月时为成人的1/2，6~12个月时为成人的3/4，故不能有效排出过多的水分和溶质，2岁时达成人水平。血肌酐作为反映肾小球滤过功能的常用指标，由于受到身高和肌肉发育等影响，不同年龄有不同的正常参考值（表14-1、表14-2）。

笔记

表 14-1　足月和极低出生体重新生儿最初几周血清肌酐平均值

体重(g)	血清肌酐(μmol/L)			
	生后 1~2 天	生后 8~9 天	生后 15~16 天	生后 22~23 天
1001~1500	95	64	49	35
1501~2000	90	58	50	30
2001~2500	83	47	38	30
足月	66	40	30	27

摘自：Avner ED, Harmon WE, Niaudet P.Pediatric Nephrology.5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 409.

表 14-2　儿童血清肌酐参考值

年龄(岁)	血清肌酐	
	μmol/L	mg/dl
<2	35~40	0.4~0.5
2~8	40~60	0.5~0.7
9~18	50~80	0.6~0.9

摘自：Garcia-Nieto V, Santos F.Pruebas funcionals renales//Garcia-Nieto V, Santos F.Nefrologia pediatrica.Madrid: Aula Medica, 2000; and Garcia-Nieto V, Santos F.Grupo aula medica.Madrid: Aula Medica, 2000, 15-26.

（三）肾小管重吸收及排泄功能

新生儿期在葡萄糖肾阈、排钠能力、醛固酮分泌等方面都有其特点，详见第七章。

（四）浓缩和稀释功能

新生儿及幼婴由于髓袢短、尿素形成量少（婴儿蛋白合成代谢旺盛）以及抗利尿激素分泌不足，使浓缩尿液功能不足，在应激状态下保留水分的能力低于年长儿和成人。婴儿每由尿中排出 1mmol 溶质时，需水分 1.4~2.4ml，成人仅需 0.7ml。脱水时幼婴尿渗透压最高不超过 700mmol/L，而成人可达 1400mmol/L，故入量不足时易发生脱水，甚至诱发急性肾功能不全。新生儿及幼婴尿稀释功能接近成人，可将尿稀释至 40mmol/L，但因 GFR 较低，大量水负荷或输液过快时易出现水肿。

（五）酸碱平衡

新生儿及婴幼儿时期易发生酸中毒，主要原因有：①肾保留 HCO_3^- 的能力差，碳酸氢盐的肾阈低，仅为 19~22mmol/L；②泌 NH_3 和 H^+ 的能力低；③尿中排磷酸盐量少，故排出可滴定酸的能力受限。

（六）肾脏的内分泌功能

新生儿的肾脏已具有内分泌功能，其血浆肾素、血管紧张素和醛固酮均等于或高于成人，生后数周内逐渐降低。新生儿肾血流量低，因而前列腺素合成速率较低。由于胎儿血氧分压较低，故胚肾合成促红细胞生成素较多，生后随着血氧分压的增高，促红细胞生成素合成减少。婴儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平高于儿童期。

（七）儿童排尿及尿液特点

1. 排尿次数　93% 的新生儿在生后 24 小时内排尿，99% 在 48 小时内排尿。生后头几天内，因摄入量少，每日排尿仅 4~5 次；1 周后因新陈代谢旺盛，进水量较多而膀胱容量小，排尿突增至每日 20~25 次；1 岁时每日排尿 15~16 次，至学龄前和学龄期每日 6~7 次。

2. 排尿控制　正常排尿机制在婴儿期由脊髓反射完成，以后由脑干 - 大脑皮质控制，至 3 岁已能控制排尿。在 1.5~3 岁之间，儿童主要通过控制尿道外括约肌和会阴肌控制排尿，若 3 岁后仍保持这种排尿机制，不能控制膀胱逼尿肌收缩，则出现不稳定膀胱，表现为白天尿频、尿急、偶然尿失禁和夜间遗尿。

笔记

3. 每日尿量 儿童尿量个体差异较大，新生儿生后48小时正常尿量一般每小时为1~3ml/kg，2天内平均尿量为30~60ml/d，3~10天为100~300ml/d，~2个月为250~400ml/d，~1岁为400~500ml/d，~3岁为500~600ml/d，~5岁为600~700ml/d，~8岁为600~1000ml/d，~14岁为800~1400ml/d，>14岁为1000~1600ml/d。若新生儿尿量每小时<1.0ml/kg为少尿，每小时<0.5ml/kg为无尿。学龄儿童每日排尿量少于400ml，学龄前儿童少于300ml、婴幼儿少于200ml时为少尿；每日尿量少于50ml为无尿。

4. 尿的性质

(1) 尿色：生后头2~3天尿色深，稍混浊，放置后有红褐色沉淀，此为尿酸盐结晶。数日后尿色变淡。正常婴幼儿尿液淡黄透明，但在寒冷季节放置后可有盐类结晶析出而变混浊，尿酸盐加热后、磷酸盐加酸后可溶解，尿液变清，可与脓尿或乳糜尿鉴别。

(2) 酸碱度：生后头几天因尿内含尿酸盐多而呈强酸性，以后接近中性或弱酸性，pH多为5~7。

(3) 尿渗透压和尿比重：新生儿尿渗透压平均为240mmol/L，尿比重为1.006~1.008，随年龄增长逐渐增高；婴儿尿渗透压为50~600mmol/L，1岁后接近成人水平；儿童通常为500~800mmol/L，尿比重范围为1.003~1.030，通常为1.011~1.025。

(4) 尿蛋白：正常儿童尿中仅含微量蛋白，通常≤100mg/(m^2·24h)，定性为阴性，随意尿的尿蛋白(mg/dl)/尿肌酐(mg/dl)≤0.2。若尿蛋白含量>150mg/d或>4mg/(m^2·h)或>100mg/L、定性检查阳性均为异常。尿蛋白主要来自血浆蛋白，2/3为白蛋白，其余为Tamm-Horsfall蛋白和球蛋白等。

(5) 尿细胞和管型：正常新鲜尿液离心后沉渣显微镜下检查，红细胞<3个/HP，白细胞<5个/HP，偶见透明管型。12小时尿细胞计数(Addis count)：红细胞<50万、白细胞<100万、管型<5000个为正常。

第二节 儿童肾小球疾病的临床分类

中华医学会儿科学会肾脏病学组于2000年11月对1981年修订的关于儿童肾小球疾病临床分类进行了再次修订，如下：

一、原发性肾小球疾病(primary glomerular diseases)

1. 肾小球肾炎(glomerulonephritis)

(1) 急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis，AGN)：可分为：①急性链球菌感染后肾小球肾炎(acute poststreptococcal glomerulonephritis，APSGN)；②非链球菌感染后肾小球肾炎(non-poststreptococcal glomerulonephritis)。

(2) 急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis，RPGN)：起病急，进行性肾功能减退。若缺乏积极有效的治疗措施，预后严重。

(3) 慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)：病程超过3个月不能恢复者。

2. 肾病综合征(nephrotic syndrome，NS)

(1) 原发性NS可依临床表现分为单纯型肾病(simple type NS)和肾炎型肾病(nephritic type NS)。

凡具有以下4项之一或多项者属于肾炎型肾病：①2周内分别3次以上离心尿检查红细胞≥10个/HPF，并证实为肾小球源性血尿者；②反复或持续高血压(学龄儿童≥130/90mmHg，学龄前儿童≥120/80mmHg；1mmHg=0.133kPa)，并除外糖皮质激素等原因所致；③肾功能不全，并排除由于血容量不足等所致；④持续低补体血症。

(2) 按糖皮质激素反应分为：①激素敏感型肾病(steroid-responsive NS)：以泼尼松足量[2mg/

笔记

(kg·d)或 60mg/(m²·d)]治疗≤8 周尿蛋白转阴。②激素耐药型肾病(steroid-resistant NS):以泼尼松足量治疗 >8 周尿蛋白仍呈阳性。③激素依赖型肾病(steroid-dependent NS):对激素敏感,但连续 2 次减量或停药 2 周内复发。④肾病复发与频复发(relapse and frequently relapse):复发(relapse)是指连续 3 天,尿蛋白由阴性转为(+++)或(++++),或 24 小时尿蛋白定量≥50mg/kg 或尿蛋白 / 肌酐(mg/mg)≥2.0;频复发(frequently relapse,FR)是指肾病病程中半年内复发≥2 次,或 1 年内复发≥3 次。

3. 孤立性血尿或蛋白尿(isolated hematuria or proteinuria) 指仅有血尿或蛋白尿,而无其他临床症状、实验室检查改变及肾功能改变。

(1) 孤立性血尿(isolated hematuria):指肾小球源性血尿,分为持续性和再发性。

(2) 孤立性蛋白尿(isolated proteinuria):分为体位性和非体位性。

4. 其他类型 如 IgA 肾病,需要免疫病理诊断。

二、继发性肾小球疾病(secondary glomerular disease)

1. 紫癜性肾炎(purpura nephritis)
2. 狼疮性肾炎(lupus nephritis)
3. 乙肝病毒相关性肾炎(HBV-associated glomerulonephritis)
4. 其他 毒物、药物中毒或其他全身性疾患所致的肾炎及相关性肾炎。

三、遗传性肾小球疾病(hereditary glomerular disease)

1. 先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome) 指生后 3 个月内发病,临床表现符合肾病综合征,除外继发因素所致者(如 TORCH 感染或先天性梅毒等),分为:

(1) 遗传性:芬兰型,法国型(弥漫性系膜硬化)。

(2) 原发性:指生后早期发生的原发性肾病综合征。

2. 遗传性进行性肾炎(Alport 综合征)。

3. 家族性良性血尿(薄基膜肾病)。

4. 其他 如甲 - 膑综合征等。

第三节 急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎(简称急性肾炎),是指一组病因不一,临床表现为急性起病,多有前驱感染,以血尿为主,伴不同程度蛋白尿,可有水肿、高血压,或肾功能不全等特点的肾小球疾病。1982 年全国 105 所医院的调查结果为急性肾炎患儿占同期泌尿系统疾病的 53.7%。本病多见于儿童和青少年,以 5~14 岁多见,小于 2 岁少见,男女之比为 2∶1。

急性肾炎可分为急性链球菌感染后肾小球肾炎和非链球菌感染后肾小球肾炎,本节描述的急性肾炎主要是指前者。

【病因】

大多数属 A 组 β 溶血性链球菌急性感染后引起的免疫复合物性肾小球肾炎。溶血性链球菌感染后,肾炎的发生率一般在 0%~20%。1982 年全国 105 所医院儿科泌尿系统疾病住院患者调查,急性肾炎患儿抗"O"升高者占 61.2%。我国各地区均以上呼吸道感染或扁桃体炎最常见,占 51%,脓皮病或皮肤感染次之,占 25.8%。

除 A 组 β 溶血性链球菌之外,其他细菌,如草绿色链球菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、流感嗜血杆菌等;病毒,如柯萨奇病毒 B4 型、ECHO 病毒 9 型、麻疹病毒、腮腺炎病毒、乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、流感病毒等;还有疟原虫、肺炎支原体、白念珠菌、丝虫、钩

笔记

虫、血吸虫、弓形虫、梅毒螺旋体、钩端螺旋体等也可导致急性肾炎。

【发病机制】

主要与A组溶血性链球菌中的致肾炎菌株感染有关，所有致肾炎菌株均有共同的致肾炎抗原性，包括菌壁上的M蛋白内链球菌素(endostreptocin)和"肾炎菌株协同蛋白"(nephritis strain associated protein，NSAP)。主要发病机制为抗原抗体免疫复合物引起肾小球毛细血管炎症病变，包括循环免疫复合物和原位免疫复合物形成学说。此外，某些链球菌株可通过神经氨酸苷酶的作用或其产物，如某些菌株产生的唾液酸酶，与机体的免疫球蛋白(IgG)结合，改变其免疫原性，产生自身抗体和免疫复合物而致病。另有人认为，链球菌抗原与肾小球基膜糖蛋白间具有交叉抗原性，可使少数病例呈现抗肾抗体型肾炎。急性链球菌感染后肾炎的发病机制见图14-1。

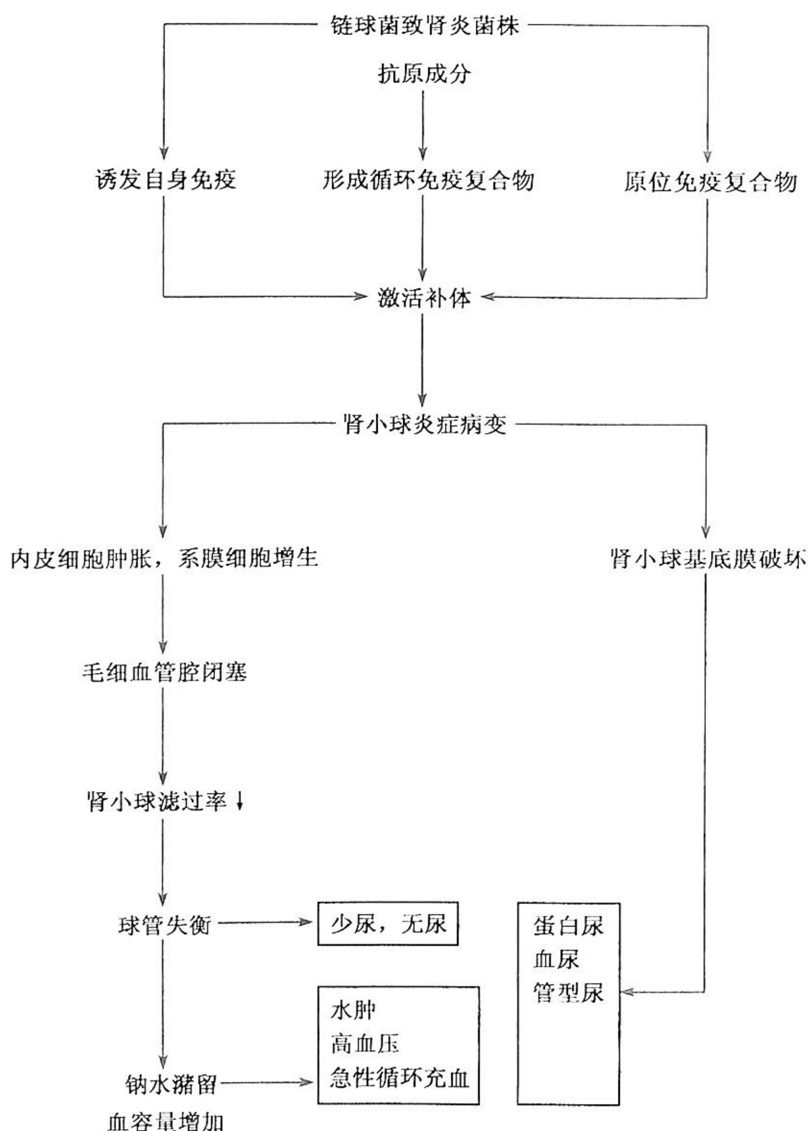


图14-1 急性链球菌感染后肾炎发病机制示意图

【病理】

疾病早期的典型肾脏病变呈毛细血管内增生性肾小球肾炎改变。光镜下肾小球表现为程度不等的弥漫性增生性炎症及渗出性病变。肾小球增大、肿胀，内皮细胞和系膜细胞增生，炎症细胞浸润。毛细血管腔狭窄甚或闭锁、塌陷。肾小球囊内可见红细胞、球囊上皮细胞增生。部分患者中可见到新月体。肾小管病变较轻，呈上皮细胞变性、间质水肿及炎症细胞浸润。电镜

笔记

检查可见内皮细胞胞浆肿胀，呈连拱状改变，使内皮孔消失。电子致密物在上皮细胞下沉积，呈散在的圆顶状驼峰样分布。基膜有局部裂隙或中断。免疫荧光检查在急性期可见弥漫一致性纤细或粗颗粒状的 IgG、C3 和备解素沉积，主要分布于肾小球毛细血管袢和系膜区，也可见到 IgM 和 IgA 沉积。系膜区或肾小球囊腔内可见纤维蛋白原和纤维蛋白沉积。

【临床表现】

急性肾炎临床表现轻重悬殊，轻者全无临床症状，仅见镜下血尿，重者可呈急进性过程，短期内出现肾功能不全。

1. 前驱感染 90% 的病例有链球菌的前驱感染，以呼吸道及皮肤感染为主。在前驱感染后经 1~3 周无症状的间歇期而急性起病。咽炎为诱因者病前 6~12 天（平均 10 天）多有发热、颈淋巴结肿大及咽部渗出。皮肤感染见于病前 14~28 天（平均 20 天）。

2. 典型表现 急性期常有全身不适、乏力、食欲不振、发热、头痛、头晕、咳嗽、气急、恶心、呕吐、腹痛及鼻出血等。

(1) 水肿：70% 的病例有水肿，一般仅累及眼睑及颜面部，重者 2~3 天遍及全身，呈非凹陷性。

(2) 血尿：50%~70% 的病例有肉眼血尿，一般 1~2 周后转为显微镜下血尿。

(3) 蛋白尿：程度不等。有 20% 可达肾病水平。蛋白尿患者病理上常呈严重系膜增生。

(4) 高血压：30%~80% 的病例有血压增高。

(5) 尿量减少：肉眼血尿严重者可伴有尿量减少。

3. 严重表现 少数患儿在疾病早期（2 周内）可出现下列严重症状：

(1) 严重循环充血：常发生在起病 1 周内，由于水钠潴留、血浆容量增加而出现循环充血。当肾炎患儿出现呼吸急促和肺部有湿啰音时，应警惕循环充血的可能性，严重者可出现呼吸困难、端坐呼吸、颈静脉怒张、频咳、咳粉红色泡沫痰、两肺满布湿啰音、心脏扩大，甚至出现奔马律、肝肿大而硬、水肿加剧。少数可突然发生，病情急剧恶化。

(2) 高血压脑病：由于脑血管痉挛，导致缺血、缺氧、血管渗透性增高而发生脑水肿。也有人认为是由脑血管扩张所致。常发生在疾病早期，血压可达 150~160mmHg /100~110mmHg 以上。年长儿会主诉剧烈头痛、呕吐、复视或一过性失明，严重者突然出现惊厥、昏迷。

(3) 急性肾功能不全：常发生于疾病初期，出现尿少、尿闭等症状，引起暂时性氮质血症、电解质紊乱和代谢性酸中毒，一般持续 3~5 日，不超过 10 天。

4. 非典型表现

(1) 无症状性急性肾炎：为亚临床病例，患儿仅有显微镜下血尿或仅有血清 C3 降低而无其他临床表现。

(2) 肾外症状性急性肾炎：有的患儿水肿、高血压明显，甚至有严重循环充血及高血压脑病，但尿改变轻微或尿常规检查正常，可有链球菌前驱感染和血清 C3 水平明显降低。

(3) 以肾病综合征为表现的急性肾炎：少数患儿以急性肾炎起病，但水肿和蛋白尿突出，伴低白蛋白血症和高胆固醇血症，临床表现似肾病综合征。

【实验室检查】

尿蛋白可在 +~+++ 之间，且与血尿的程度相平行，尿液显微镜下检查除多少不等的红细胞外，可有透明、颗粒或红细胞管型，疾病早期可见较多的白细胞和上皮细胞，并非感染。外周血白细胞一般轻度升高或正常，血沉加快。前驱期为咽炎病例，抗链球菌溶血素 O（ASO）往往增加，10~14 天开始升高，3~5 周时达高峰，3~6 个月后恢复正常。咽炎后 APSGN 者抗双磷酸吡啶核苷酸酶（ADPNase）滴度升高。皮肤感染后 APSGN 者 ASO 升高不多，而抗脱氧核糖核酸酶 B（DNAase-B）和抗透明质酸酶（HAase）滴度升高。80%~90% 的患者血清 C3 下降，至第 8 周 94% 的患者恢复正常。明显少尿时血尿素氮和肌酐可升高。肾小管功能正常。持续少尿、无尿者，血肌酐升高，内生肌酐清除率降低，尿浓缩功能也受损。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

根据前期链球菌感染史，急性起病，具备血尿、蛋白尿、水肿及高血压等特点，急性期血清ASO滴度升高，C3浓度降低，则可临床诊断急性肾炎，进一步诊断APSGN多不困难。肾穿刺活体组织检查只在考虑有急进性肾炎或临床、实验室检查不典型或病情迁延者才进行以确定诊断。急性肾炎必须注意和以下疾病鉴别：

1. 其他病原体感染后的肾小球肾炎 多种病原体可引起急性肾炎，可从原发感染灶及各自临床特点相区别。

2. IgA肾病 以血尿为主要症状，表现为反复发作性肉眼血尿，多在上呼吸道感染后24~48小时出现血尿，多无水肿、高血压，血清C3正常。确诊靠肾活体组织免疫病理检查。

3. 慢性肾炎急性发作 既往肾炎史不详，无明显前期感染，除有肾炎症状外，常有贫血、肾功能异常、低比重尿或固定低比重尿，尿改变以蛋白增多为主。

4. 原发性肾病综合征 具有肾病综合征表现的急性肾炎需与原发性肾病综合征鉴别。若患儿呈急性起病，有明确的链球菌感染的证据，血清C3降低，肾活体组织检查病理为毛细血管内增生性肾炎者有助于急性肾炎的诊断。

5. 其他 还应与急进性肾炎或其他系统性疾病引起的肾炎，如紫癜性肾炎、狼疮性肾炎等相鉴别。

【治疗】

本病无特异治疗。

1. 休息 急性期需卧床2~3周，直到肉眼血尿消失，水肿减退，血压正常，即可下床进行轻微活动。血沉正常可上学，但应避免重体力活动。尿检完全正常后方可恢复体力活动。

2. 饮食 以低盐饮食为好[<1g/d，或<60mg/(kg·d)]，严重水肿或高血压者需无盐饮食。水分一般不限。有氮质血症者应限蛋白，可给优质动物蛋白0.5g/(kg·d)。

3. 抗感染 有感染灶时用青霉素10~14天。

4. 对症治疗

(1) 利尿：经控制水、盐入量后仍水肿、少尿者可用氢氯噻嗪1~2mg/(kg·d)，分2~3次口服。无效时需用呋塞米，口服剂量为2~5mg/(kg·d)，注射剂量为每次1~2mg/kg，每日1~2次，静脉注射剂量过大时可有一过性耳聋。

(2) 降血压：凡经休息，控制水、盐摄入，利尿而血压仍高者均应给予降压药。①硝苯地平：系钙拮抗剂，开始剂量为0.25mg/(kg·d)，最大剂量为1mg/(kg·d)，分3次口服；②卡托普利：系血管紧张素转换酶抑制剂，初始剂量为0.3~0.5mg/(kg·d)，最大剂量为5~6mg/(kg·d)，分3次口服，与硝苯地平交替使用降压效果更佳。

5. 严重循环充血的治疗

(1) 纠正水钠潴留，恢复正常血容量，可使用呋塞米注射。

(2) 表现有肺水肿者除一般对症治疗外，可加用硝普钠，5~20mg加入5%葡萄糖液100ml中，以1μg/(kg·min)速度静脉滴注，用药时严密监测血压，随时调节药液滴速，每分钟不宜超过8μg/kg，以防发生低血压。滴注时针筒、输液管等须用黑纸覆盖，以免药物遇光分解。

(3) 对难治病例可采用连续血液净化治疗或透析治疗。

6. 高血压脑病的治疗 原则为选用降血压效力强而迅速的药物。首选硝普钠，用法同上。有惊厥者应及时止痉。

7. 急性肾衰竭的治疗 见本章第九节。

【预后和预防】

急性肾炎预后好。95%的APSGN病例能完全恢复，小于5%的病例可有持续尿异常，死亡病例在1%以下。

笔记

防治感染是预防急性肾炎的根本。减少呼吸道及皮肤感染，对急性扁桃体炎、猩红热及脓疱疮患儿应尽早、彻底地用青霉素或其他敏感抗生素治疗。A 组溶血性链球菌感染后 1~3 周内应定期检查尿常规，及时发现和治疗本病。

第四节　肾病综合征

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一组由多种原因引起的肾小球基底膜通透性增加，导致血浆内大量蛋白质从尿中丢失的临床综合征。临床有以下 4 大特点：①大量蛋白尿；②低白蛋白血症；③高脂血症；④明显水肿。以上第①、②两项为必备条件。

肾病综合征在儿童肾脏疾病中发病率仅次于急性肾炎。1982 年我国的调查结果显示肾病综合征占同期住院泌尿系疾病患儿的 21%。男女比例为 3.7∶1。发病年龄多为学龄前儿童，3~5 岁为发病高峰。肾病综合征按病因可分为原发性、继发性和先天性 3 种类型。本节主要叙述原发性肾病综合征（primary nephrotic syndrome，PNS），约占儿童时期肾病综合征总数的 90%。

【病因和发病机制】

病因及发病机制目前尚不明确。

1. 肾小球毛细血管壁结构或电荷的变化可导致蛋白尿。实验动物模型及人类肾病研究发现，微小病变时肾小球滤过膜阴离子丢失增多，导致静电屏障破坏，使大量带负电荷的中分子血浆白蛋白滤出，形成高选择性蛋白尿；也可因分子滤过屏障损伤，尿中丢失多种大中分子蛋白，形成低选择性蛋白尿。

2. 非微小病变型常见免疫球蛋白和（或）补体成分肾内沉积，局部免疫病理过程可损伤滤过膜正常屏障作用而发生蛋白尿。

3. 微小病变型肾小球未见以上沉积，其滤过膜静电屏障损伤原因可能与细胞免疫失调有关。

4. 患者外周血淋巴细胞培养上清液经尾静脉注射可致小鼠发生大量蛋白尿和肾病综合征的病理改变，表明 T 淋巴细胞异常参与本病的发病。

肾病综合征的发病具有遗传基础。国内报道，糖皮质激素敏感肾病综合征患儿 HLA-DR7 抗原频率高达 38%，频复发肾病综合征患儿则与 HLA-DR9 相关。另外，肾病综合征还有家族性表现，包括同胞患病现象。流行病学调查发现，黑人患肾病综合征的症状表现重，对糖皮质激素反应差，提示肾病综合征发病与人种及环境有关。

【病理生理】

基本病变是肾小球通透性增加，导致蛋白尿，而低蛋白血症、水肿和高胆固醇血症是继发的病理生理改变。

1. 低蛋白血症　血浆蛋白由尿中大量丢失和从肾小球滤出后被肾小管吸收分解是造成肾病综合征低蛋白血症的主要原因；肝脏合成蛋白的速度和蛋白分解代谢率的改变也使血浆蛋白降低。患儿胃肠道也可有少量蛋白丢失，但非低蛋白血症的主要原因。

2. 高脂血症　患儿血清总胆固醇、甘油三酯和低密度、极低密度脂蛋白增高，其主要机制是低蛋白血症促进肝脏合成脂蛋白增加，其中的大分子脂蛋白难以从肾脏排出而蓄积于体内，导致了高脂血症。血中胆固醇和低密度脂蛋白，尤其是 α 脂蛋白持续升高，而高密度脂蛋白却正常或降低，促进了动脉硬化的形成；持续高脂血症，脂质从肾小球滤出，可导致肾小球硬化和肾间质纤维化。

3. 水肿　水肿的发生与下列因素有关：①低蛋白血症降低血浆胶体渗透压，当血浆白蛋白低于 25g/L 时，液体将在间质区滞留；低于 15g/L 则可有腹腔积液或胸腔积液形成；②血浆胶体渗透压降低，使血容量减少，刺激了渗透压和容量感受器，促使抗利尿激素和肾素 - 血管紧张素 -

笔记

醛固酮分泌、心钠素减少，最终使远端肾小管钠、水吸收增加，导致钠水潴留；③低血容量使交感神经兴奋性增高，近端肾小管 Na^+ 吸收增加；④某些肾内因子改变了肾小管管周体液平衡机制，使近曲小管 Na^+ 吸收增加。

4. 其他 患儿体液免疫功能降低与血清 IgG 和补体系统 B、D 因子从尿中大量丢失有关，也与 T 淋巴细胞抑制 B 淋巴细胞 IgG 合成转换有关。抗凝血酶Ⅲ丢失，而Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ因子和纤维蛋白原增多，使患儿处于高凝状态。由于钙结合蛋白降低，血清结合钙可以降低；当 25-$(OH)D_3$ 结合蛋白同时丢失时，使游离钙也降低。另一些结合蛋白降低，可使结合型甲状腺素（T_3、T_4）、血清铁、锌和铜等微量元素降低，转铁蛋白减少则可发生小细胞低色素性贫血。

【病理】

原发性肾病综合征可见于各种病理类型。根据国际儿童肾脏病研究组（1979 年）对 521 例儿童原发性肾病综合征的病理观察有以下类型：微小病变（76.4%）、局灶性节段性肾小球硬化（6.9%）、膜性增生性肾小球肾炎（7.5%）、单纯系膜增生（2.3%）、增生性肾小球肾炎（2.3%）、局灶性球性硬化（1.7%）、膜性肾病（1.5%）、其他（1.4%）。儿童肾病综合征最主要的病理变化是微小病变型。

【临床表现】

水肿最常见，开始见于眼睑，以后逐渐遍及全身，呈凹陷性，严重者可有腹腔积液或胸腔积液。一般起病隐匿，常无明显诱因。大约 30% 有病毒感染或细菌感染发病史，70% 肾病复发与病毒感染有关。常伴有尿量减少，颜色变深，无并发症的患者无肉眼血尿，而短暂的镜下血尿可见于大约 15% 的患者。大多数血压正常，但轻度高血压也见于约 15% 的患者，严重的高血压通常不支持微小病变型肾病综合征的诊断。约 30% 的病例因血容量减少而出现短暂的肌酐清除率下降，一般肾功能正常，急性肾衰竭少见。部分病例晚期可有肾小管功能障碍，出现低血磷性佝偻病、肾性糖尿、氨基酸尿和酸中毒等。

【并发症】

1. 感染 肾病患儿极易罹患各种感染。常见为呼吸道、皮肤、泌尿道感染和原发性腹膜炎等，其中尤以上呼吸道感染最多见，占 50% 以上。呼吸道感染中病毒感染常见。细菌感染中以肺炎链球菌为主，结核分枝杆菌感染亦应引起重视。另外，肾病患儿的医院内感染不容忽视，以呼吸道感染和泌尿道感染最多见，致病菌以条件致病菌为主。

2. 电解质紊乱和低血容量 常见的电解质紊乱有低钠、低钾及低钙血症。患儿不恰当长期禁用食盐或长期食用不含钠的食盐代用品、过多使用利尿剂以及感染、呕吐、腹泻等因素均可致低钠血症。其临床表现可有厌食、乏力、懒言、嗜睡、血压下降甚至出现休克、抽搐等。另外由于低蛋白血症、血浆胶体渗透压下降、显著水肿而常有血容量不足，尤其在各种诱因引起低钠血症时易出现低血容量性休克。

3. 血栓形成 肾病综合征高凝状态易致各种动、静脉血栓形成，以肾静脉血栓形成常见，表现为突发腰痛、出现血尿或血尿加重、少尿，甚至发生肾衰竭。以不同部位血管血栓形成的亚临床型更多见。除肾静脉血栓形成外，可出现：①两侧肢体水肿程度差别固定，不随体位改变而变化，多见下肢深静脉血栓形成；②皮肤突发紫斑并迅速扩大；③阴囊水肿呈紫色；④顽固性腹腔积液；⑤出现下肢疼痛伴足背动脉搏动消失等症状及体征时，应考虑下肢动脉血栓形成；⑥股动脉血栓形成是儿童肾病综合征并发的急症之一，如不及时溶栓治疗，可导致肢端坏死而需截肢；⑦不明原因的咳嗽、咯血或呼吸困难而无肺部阳性体征时要警惕肺栓塞，其半数可无临床症状；⑧突发的偏瘫、面瘫、失语或神志改变等神经系统症状，在排除高血压脑病、颅内感染性疾病时要考虑脑栓塞。血栓缓慢形成者其临床症状多不明显。

笔记

4. 急性肾衰竭 5% 的微小病变型肾病可并发急性肾衰竭。

5. 肾小管功能障碍 除原有肾小球的基础病变可引起肾小管功能损害外，由于大量尿蛋

白的重吸收，可导致肾小管（主要是近曲小管）功能损害，出现肾性糖尿或氨基酸尿，严重者呈 Fanconi 综合征。

【实验室检查】

1. 尿液分析

（1）常规检查：尿蛋白定性多在 +++，约 15% 有短暂显微镜下血尿，大多可见透明管型、颗粒管型和卵圆脂肪小体。

（2）蛋白定量：24 小时尿蛋白定量检查 >50mg/（kg·d）为肾病范围的蛋白尿。尿蛋白 / 尿肌酐（mg/mg），正常儿童上限为 0.2，肾病时常达≥3.0。

2. 血清蛋白、胆固醇和肾功能测定　血清白蛋白浓度 <30g/L（或≤25g/L）可诊断为肾病综合征的低白蛋白血症。由于肝脏合成增加，α_2、β 球蛋白浓度增高，IgG 降低，IgM、IgE 可增加。胆固醇 >5.7μmol/L 和甘油三酯升高，LDL 和 VLDL 增高，HDL 多正常。BUN、Cr 在肾炎性肾病综合征可升高，晚期可有肾小管功能损害。

3. 血清补体测定　微小病变型肾病综合征或单纯性肾病综合征患儿血清补体水平正常，肾炎性肾病综合征患儿补体水平可下降。

4. 系统性疾病的血清学检查　对新诊断的肾病患者需检测抗核抗体（ANA）、抗 -dsDNA 抗体、Smith 抗体等。对具有血尿、补体减少并有临床表现的患者尤其重要。

5. 高凝状态和血栓形成的检查　多数原发性肾病患儿都存在不同程度的高凝状态、血小板增多、血小板聚集率增加、血浆纤维蛋白原增加、尿纤维蛋白裂解产物（FDP）增高。对疑及血栓形成者可行彩色多普勒 B 型超声检查以明确诊断，有条件者可行数字减影血管造影（DSA）。

6. 经皮肾穿刺组织病理学检查　多数儿童肾病综合征不需要进行诊断性肾活体组织检查。肾病综合征肾活体组织检查的指征：①对糖皮质激素治疗耐药或频繁复发者；②对临床或实验室证据支持肾炎性肾病或继发性肾病综合征者。

【诊断和鉴别诊断】

临床上根据有无血尿、高血压、氮质血症和低补体血症，将原发性肾病综合征分为单纯性和肾炎性肾病综合征（见第二节）。

原发性肾病综合征还需与继发于全身性疾病的肾病综合征鉴别。部分非典型链球菌感染后肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎及药源性肾炎等均可有肾病综合征样表现。临床上须排除继发性肾病综合征后方可诊断为原发性肾病综合征。有条件的医疗单位应开展肾活体组织检查以确定病理诊断。

【治疗】

1. 一般治疗

（1）休息：除水肿显著或并发感染，或严重高血压外，一般不需卧床休息。病情缓解后逐渐增加活动量。

（2）饮食：显著水肿和严重高血压时应短期限制水、钠摄入，病情缓解后不必继续限盐。活动期病例供盐 1~2g/d。蛋白质摄入 1.5~2g/（kg·d），以高生物效价的动物蛋白（乳、鱼、蛋、禽、牛肉等）为宜。在应用糖皮质激素过程中每日应给予维生素 D 400U 及适量钙剂。

（3）防治感染。

（4）利尿：对糖皮质激素耐药或未使用糖皮质激素而水肿较重伴尿少者可配合使用利尿剂，但需密切观察出入水量、体重变化及电解质紊乱。

（5）对家属的教育：应使父母及患儿很好地了解肾病的有关知识，积极配合随访和治疗。

2. 糖皮质激素

（1）初治病例诊断确定后应尽早选用泼尼松治疗。

1）短程疗法：泼尼松 2mg/（kg·d）（按身高标准体重，以下同），最大量 60mg/d，分次服用，共 4

笔记

周。4 周后不管效果如何，均改为泼尼松 1.5mg/kg 隔日晨顿服，共 4 周，全疗程共 8 周，然后骤然停药。短程疗法易复发，国内少用。

2）中、长程疗法：可用于各种类型的肾病综合征。先以泼尼松 2mg/(kg·d)，最大量 60mg/d，分次服用。若 4 周内尿蛋白转阴，则自转阴后至少巩固 2 周方始减量，以后改为隔日 2mg/kg 早餐后顿服，继续用 4 周，以后每 2~4 周总量中减 2.5~5mg，直至停药。疗程必须达 6 个月（中程疗法）。开始治疗后 4 周尿蛋白未转阴者可继续服至尿蛋白阴转后 2 周，一般不超过 8 周。以后再改为隔日 2mg/kg 早餐后顿服，继续用 4 周，以后每 2~4 周减量一次，直至停药，疗程 9 个月（长程疗法）。

（2）复发和糖皮质激素依赖型肾病的其他激素治疗：

1）调整糖皮质激素的剂量和疗程：糖皮质激素治疗后或在减量过程中复发者，原则上再次恢复到初始疗效剂量或上一个疗效剂量，或改隔日疗法为每日疗法，或将激素减量的速度放慢，疗程延长。同时注意查找患儿是否存在感染或影响糖皮质激素疗效的其他因素。

2）更换糖皮质激素制剂：对泼尼松疗效较差的病例，可换用其他糖皮质激素制剂，如曲安西龙（阿赛松、康宁克通）等。

3）甲泼尼龙冲击治疗：慎用，宜根据肾脏病理改变选择。

（3）激素治疗的副作用：长期超生理剂量使用糖皮质激素可见以下副作用：①代谢紊乱：可出现明显的库欣貌、肌肉萎缩无力、伤口愈合不良、蛋白质营养不良、高血糖、尿糖、水钠潴留、高血压、尿中失钾、高尿钙和骨质疏松。②消化性溃疡和精神欣快感、兴奋、失眠，甚至呈精神病、癫痫发作等；还可发生白内障、无菌性股骨头坏死、高凝状态、生长停滞等。③易发生感染或诱发结核灶活动。④急性肾上腺皮质功能不全、戒断综合征。

3. 免疫抑制剂 主要用于肾病综合征频繁复发，糖皮质激素依赖、耐药或出现严重副作用者。在小剂量糖皮质激素隔日使用的同时可选用下列免疫抑制剂。

（1）环磷酰胺：一般剂量为 2.0~2.5mg/(kg·d)，分 3 次口服，疗程 8~12 周，总量不超过 200mg/kg。或用环磷酰胺冲击治疗，剂量为 10~12mg/(kg·d)，加入 5% 葡萄糖盐水 100~200ml 内静脉滴注 1~2 小时，连续 2 天为 1 疗程。用药日嘱多饮水，每 2 周重复 1 疗程，累积量 <150~200mg/kg。副作用有白细胞减少、秃发、肝功能损害、出血性膀胱炎等，少数可发生肺纤维化。注意远期性腺损害。病情需要者可小剂量、短疗程、间断用药，避免青春期前和青春期用药。

（2）其他免疫抑制剂：可根据患者需要选用苯丁酸氮芥、环孢素、硫唑嘌呤、麦考酚吗乙酯（霉酚酸酯）及雷公藤多苷片等。

4. 抗凝及纤溶药物疗法 由于肾病往往存在高凝状态和纤溶障碍，易并发血栓形成，需加用抗凝和溶栓治疗。

（1）肝素：剂量为 1mg/(kg·d)，加入 10% 葡萄糖液 50~100ml 中静脉滴注，每日 1 次，2~4 周为 1 疗程。亦可选用低分子肝素。病情好转后改口服抗凝药维持治疗。

（2）尿激酶：有直接激活纤溶酶溶解血栓的作用。一般剂量为 3 万 ~6 万 U/d，加入 10% 葡萄糖液 100~200ml 中静脉滴注，1~2 周为 1 疗程。

（3）口服抗凝药：双嘧达莫 5~10mg/(kg·d)，分 3 次饭后服，6 个月为 1 疗程。

5. 免疫调节剂 一般作为糖皮质激素的辅助治疗，适用于常伴感染、频复发或糖皮质激素依赖者。左旋咪唑 2.5mg/kg，隔日用药，疗程 6 个月。副作用可有胃肠不适、流感样症状、皮疹、周围血液中性粒细胞下降，停药即可恢复。

6. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI） 对改善肾小球局部血流动力学、减少尿蛋白、延缓肾小球硬化有良好的作用。尤其适用于伴有高血压的肾病综合征。常用制剂有卡托普利(captopril)、依那普利（enalapril）、福辛普利（fosinopril）等。

笔记

7. 中医药治疗 肾病综合征属中医“水肿”、“阴水”、“虚劳”的范畴。可根据辨证施治原

则立方治疗。

【预后】

肾病综合征的预后转归与其病理变化和对糖皮质激素治疗的反应关系密切。微小病变型预后最好，局灶节段性肾小球硬化预后最差。90%~95% 的微小病变型患儿首次应用糖皮质激素有效。其中 85% 可有复发，复发在第 1 年比以后更常见。3~4 年未复发者，其后有 95% 的机会不复发。微小病变型预后较好，但要注意严重感染或糖皮质激素的严重副作用。局灶节段性肾小球硬化者如对糖皮质激素敏感，则预后可改善。

【附 1】 先天性肾病综合征

先天性肾病综合征（congenital nephritic syndrome）通常指生后 3 个月内发病，临床表现符合肾病综合征，并除外继发所致者（如 TORCH 或先天性梅毒感染所致等）。其中包括典型的芬兰型肾病综合征、弥漫性系膜硬化（DMS）和生后早期发生的原发性肾病综合征。遗传性是 CNS 的主体，依据是否伴有其他系统疾病，可将其分为非综合征性（non-syndromic）或单发型（isolated）和综合征型（syndromic）。

【病因和发病机制】

遗传性 CNS 的发病机制目前较为明确，主要是由构成肾小球滤过屏障的重要分子基因突变或调节这些基因的转录因子突变引起。已报道的常见的 CNS 致病基因有 NPHS1、NPHS2、WT1、LAMB2、PLCE1 和 COQ2 等。

【病理】

CNS 的肾脏病理为非特异性，病理所见因病期早晚不同。本病患儿肾脏体积及重量是正常儿肾脏的 2~3 倍，肾单位也明显增多。光镜下没有特异性的病变。生后 1 个月肾脏可出现皮质小管囊性改变和增生性肾脏损害；最终小囊中的上皮细胞扁平，刷状缘结构消失，小管萎缩。晚期可见终末期肾病病理改变。免疫荧光电镜检查一般无 Ig 和补体沉着。随疾病进展，在系膜区可有少量的 IgM 或 C3 沉积。电镜示内皮细胞肿胀、足细胞足突广泛融合、基膜皱缩等。

【临床表现】

多数患儿生后 3 个月已表现出典型的肾病综合征。可有阳性家族史。芬兰型 CNS 患儿还有早产、窒息史和大胎盘（胎盘重量 > 胎儿体重的 25%）。

1. 水肿　半数于生后 1~2 周内即见水肿，严重者宫内就出现水肿，伴有胸腹腔积液。也可迟至数月后始为家长发现。

2. 蛋白尿　持续性大量蛋白尿，最初为高度选择性蛋白尿，疾病后期则选择性下降，患儿有明显的低白蛋白血症和高脂血症。

3. 生长发育落后　由于蛋白质营养不良，患儿常有生长发育落后，也有伴发胃食管反流和幽门狭窄的报告。

4. 继发性改变　持续的肾病状态又常导致其他的病理生理变化，如免疫力低下；甲状腺功能减退；发生血栓、栓塞；肾功能减退[随年龄增长，肾功能逐渐缓慢减退，生后第 2 年 GFR 常 <50ml/（min·1.73m^2），多数患儿 3 岁时已需透析或移植]等。

5. 综合征型 CNS 表现　除上述表现外，还有肾外表现，如 WT1 突变所致 CNS 患儿可有 Wilms 瘤、男性假两性畸形，其他相关病变，如白内障、角膜混浊、小头、斜视、眼球震颤及眼距过宽等亦可出现。

【实验室检查】

除大量蛋白尿外，常有显微镜下血尿。可见轻度氨基酸尿和糖尿。血浆蛋白降低，血浆胆固醇可高或不高。血清 C3 正常或下降。母血和羊水中甲胎蛋白阳性。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

诊断本病主要依据阳性家族史、大量蛋白尿、巨大胎盘,出生6个月内肾功能正常,必要时应行肾穿刺活体组织检查。根据有无肾外症状,考虑单发型或综合征型CNS,再根据表型与基因型的关系进行相关基因的检测。

临床上需与下列类型先天性肾病综合征鉴别:

1. 弥漫性系膜硬化。

2. 婴儿肾病综合征继发于全身疾病 ①先天性梅毒伴肾病综合征;②伴有生殖器畸形的肾病综合征;③肾胚胎瘤及肾静脉栓塞。

3. 其他类型肾病综合征。

【治疗】

糖皮质激素和免疫抑制剂治疗无效,需定期输注白蛋白,及时选择透析和肾脏替代治疗。

【预后】

本病预后差,如不能及时行透析或肾移植则病死率高。

【附2】 IgA肾病

IgA肾病(IgA nephropathy,IgAN)是我国常见的原发性肾小球疾病,中华医学会儿科学分会肾脏病学组的全国性调查显示,1995~2004年,我国儿童原发性IgAN占同期住院泌尿系统疾病患儿的1.37%,占肾活检患儿的11.8%。IgAN临床表现多样,以肾小球系膜区IgA沉积或以IgA为主的免疫复合物沉积为主要特征。须除外其他疾病的继发性系膜IgA沉积。

【病因和发病机制】

病因和发病机制尚不清楚。IgA在系膜区的沉积是触发IgAN的关键,而IgA的分子结构和基本特性与沉积部位和触发炎症反应密切相关。机体的遗传体质也与IgAN发病有关。

【病理】

本病的典型病理表现为光镜下系膜细胞增生和基质增多引起系膜增宽,以局灶节段性系膜增生性肾小球肾炎最为常见,其次为肾小球轻微病变,少数呈弥漫性增生性肾小球肾炎伴灶性新月体形成。免疫荧光显示,肾小球系膜区出现单纯IgA或以IgA为主的免疫球蛋白弥漫性沉积,较重者肾小球毛细血管袢上也可见IgA沉积。电镜下主要可见增多的系膜细胞和系膜基质所致的系膜区扩大,系膜区或系膜旁区电子致密物沉积。以肾病综合征为表现的IgAN可见广泛性足突融合或消失。

【临床表现】

儿童IgAN发病年龄平均为10岁左右。临床以持续镜下血尿或反复发作的肉眼血尿和(或)蛋白尿为特征,少数表现为肾病综合征和肾功能损害。

起病前多有感染病史,常见的为上呼吸道感染,其次为消化道、肺部和泌尿道感染等。血尿同时可伴或不伴轻度蛋白尿,血尿间歇期蛋白尿可以消失,约有7%的患儿蛋白尿可达肾病综合征水平。少数患儿(4%~10%)以急性肾炎综合征起病,起病可同时伴有不同程度的水肿和高血压。发现较晚或治疗效果不佳者可出现肾功能严重损害。

【实验室检查】

尿液显微镜检查可见红细胞增多,常见红细胞管型。尿红细胞位相检查红细胞形态为非均一性,提示肾小球源性血尿。多为轻度蛋白尿,尿蛋白定量 <1g/24h,少数患者可出现大量蛋白尿。

一次检查约20%的患儿血清IgA升高,连续或多次检查约有40%的患儿IgA升高,主要是多聚体IgA增多。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

IgAN 诊断需要肾脏病理学检查，光镜下常见局灶节段性增生或弥漫性系膜增生性肾小球肾炎，免疫荧光可见系膜区 IgA 或以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积。

本病应与以下疾病鉴别：

1. 急性链球菌感染后肾小球肾炎　发病前 1~3 周有链球菌感染的前驱病史，以血尿、水肿及高血压为主要症状。持续肉眼血尿时间较长，可从数天到数周，这点和 IgAN 发作性血尿不同。实验室检查有补体 C3 下降、ASO、血沉升高。

2. 家族性良性血尿　本病多有家族史，临床 90% 表现为持续性镜下血尿，仅少数伴间歇性发作性血尿。一般无症状，多在体检或尿常规检查中发现。电镜证实其中一部分为薄基底膜(基底膜厚度约为正常的 1/3~2/3)，预后良好。

3. Alport 综合征　多为持续性镜下血尿，男重于女，呈进行性肾功能减退，50% 伴有神经性高频区耳聋，15% 有眼部异常，男性死亡率高。

4. 非 IgA 系膜增生性肾炎　表现与 IgAN 相似，从临床上很难鉴别。主要靠肾活检病理检查鉴别。

【治疗】

根据不同的表现及病理类型，采用不同方案，保护肾功能，减慢病情进展。

1. 孤立性镜下血尿型　无须特殊治疗，定期随访。

2. 反复发作肉眼血尿型不伴蛋白尿　肉眼血尿多与感染有关，可以行病灶清除，如扁桃体切除。治疗的关键在于去除感染等诱发因素，如肉眼血尿反复发作 2 次以上或持续 2 周以上，可考虑用免疫抑制剂。

3. 血尿型伴有少量蛋白尿[25mg/(kg·d)]　目前推荐长期服用肾素 - 血管紧张素系统(RAS)阻断剂，ACEI /ARB 不但具有明显的降低尿蛋白和降血压作用，同时有益于延缓疾病进展。

4. 血尿型伴有中重度蛋白尿[≥25mg/(kg·d)]或肾病综合征型　可给予糖皮质激素治疗，或联合使用免疫抑制剂，如硫唑嘌呤(AZA)、麦考酚吗乙酯(霉酚酸酯，MMF)等，同时考虑联用 ACEI /ARB，达到减少尿蛋白、延缓肾衰竭的目的。

5. 病理提示新月体型肾炎　多采用环磷酰胺(CTX)和激素的双冲击治疗。可改善病情，稳定肾功能。

6. 慢性肾炎型　重点在于延缓肾功能恶化速度，减少并发症，维持机体内环境的稳定，延迟开始血液净化的时间。在 ACEI /ARB 的基础上选择激素联合 CTX 等治疗。

7. 其他药物治疗　可有维生素 E、鱼油和多聚不饱和脂肪酸等。

【预后】

儿童 IgAN 的预后也不容乐观，少数病例呈进展性发展，并最终发展为 ESRD。因此，对于儿童，IgAN 的早期发现和积极治疗非常重要。

第五节　泌尿道感染

泌尿道感染(urinary tract infection，UTI)是指病原体直接侵入尿路，在尿液中生长繁殖，并侵犯尿路黏膜或组织而引起损伤。按病原体侵袭的部位不同，分为肾盂肾炎(pyelonephritis)、膀胱炎(cystitis)、尿道炎(urethritis)。肾盂肾炎又称上尿路感染；膀胱炎和尿道炎合称下尿路感染。由于儿童时期感染局限在尿路某一部位者较少，且临床上又难以准确定位，故常不加区别，统称为泌尿道感染。可根据有无临床症状，分为症状性泌尿道感染(symptomatic urinary tract infection)和无症状性菌尿(asymptomatic bacteriuria)。

据我国 1982 年全国调查显示，泌尿道感染占本系统疾病的 8.5%；1987 年全国 21 省市儿童

笔记

尿过筛检查统计,泌尿道感染占儿童泌尿系疾病的 12.5%。无论成人或儿童,女性泌尿道感染的发病率普遍高于男性,但新生儿或婴幼儿早期,男性发病率却高于女性。

无症状性菌尿是儿童泌尿道感染的一个重要组成部分,见于各年龄、性别的儿童,甚至 3 个月以下的小婴儿,但以学龄女孩更常见。

【病因】

任何致病菌均可引起泌尿道感染,但绝大多数为革兰阴性杆菌,如大肠埃希菌、副大肠埃希菌、变形杆菌、克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌,少数为肠球菌和葡萄球菌。大肠埃希菌是泌尿道感染中最常见的致病菌,约占 60%~80%。初次患泌尿道感染的新生儿、所有年龄的女孩和 1 岁以下的男孩,主要的致病菌仍是大肠埃希菌;而在 1 岁以上男孩主要致病菌多数是变形杆菌。对于 10~16 岁的女孩,白色葡萄球菌亦常见;克雷伯杆菌和肠球菌多见于新生儿泌尿道感染。

【发病机制】

细菌引起泌尿道感染的发病机制错综复杂,是宿主内在因素与细菌致病性相互作用的结果。

1. 感染途径

(1) 上行性感染:这是泌尿道感染最主要的感染途径。致病菌从尿道口上行并进入膀胱,引起膀胱炎,膀胱内的致病菌再经输尿管移行至肾脏,引起肾盂肾炎。引起上行性感染的致病菌主要是大肠埃希菌,其次是变形杆菌或其他肠道杆菌。膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)常是细菌上行性感染的直接通道。

(2) 血源性感染:经血源途径侵袭尿路的致病菌主要是金黄色葡萄球菌。

(3) 淋巴感染和直接蔓延:结肠内和盆腔的细菌可通过淋巴管感染肾脏,肾脏周围邻近器官和组织的感染也可直接蔓延。

2. 宿主内在因素

(1) 尿道周围菌种的改变及尿液性状的变化,为致病菌入侵和繁殖创造了条件。

(2) 细菌黏附于尿路上皮细胞(定植)是其在泌尿道增殖引起泌尿道感染的先决条件。

(3) 泌尿道感染患者分泌型 IgA 的产生存在缺陷,使尿中分泌型 IgA 浓度减低,增加发生泌尿道感染的机会。

(4) 先天性或获得性尿路畸形,增加泌尿道感染的危险性。

(5) 新生儿和小婴儿抗感染能力差,易患泌尿道感染。尿布、尿道口常受细菌污染,且局部防卫能力差,易致上行感染。

(6) 糖尿病、高钙血症、高血压、慢性肾脏疾病、镰状细胞贫血及长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂的患儿,其泌尿道感染的发病率可增高。

3. 细菌毒力 宿主无特殊易感染的内在因素,如泌尿系结构异常,则微生物的毒力是决定细菌能否引起上行性感染的主要因素。

【临床表现】

1. 急性泌尿道感染 临床症状因患儿年龄组的不同存在着较大差异。

(1) 新生儿:临床症状极不典型,多以全身症状为主,如发热或体温不升、苍白、吃奶差、呕吐、腹泻等。许多患儿有生长发育停滞,体重增长缓慢或不增,伴有黄疸者较多见。部分患儿可有嗜睡、烦躁甚至惊厥等神经系统症状。新生儿泌尿道感染常伴有败血症,但其局部排尿刺激症状多不明显,30% 的患儿血和尿培养出的致病菌一致。

(2) 婴幼儿:临床症状也不典型,常以发热最突出。拒食、呕吐、腹泻等全身症状也较明显。局部排尿刺激症状可不明显,但细心观察可发现有排尿时哭闹不安、尿布有臭味和顽固性尿布疹等。

笔记

(3) 年长儿:以发热、寒战、腹痛等全身症状突出,常伴有腰痛和肾区叩击痛、肋脊角压痛等。

同时尿路刺激症状明显，患儿可出现尿频、尿急、尿痛、尿液混浊，偶见肉眼血尿。

2. 慢性泌尿道感染　是指病程迁延或反复发作，伴有贫血、消瘦、生长迟缓、高血压或肾功能不全者。

3. 无症状性菌尿　在常规的尿过筛检查中，可以发现健康儿童中存在着有意义的菌尿，但无任何尿路感染症状。这种现象可见于各年龄组，在儿童中以学龄女孩常见。无症状性菌尿患儿常同时伴有尿路畸形和既往有症状的尿路感染史。病原体多数是大肠埃希菌。

【实验室检查】

1. 尿常规检查及尿细胞计数　①尿常规检查：如清洁中段尿离心沉渣中白细胞≥5 个 /HPF，即可怀疑为尿路感染。血尿也很常见。肾盂肾炎患者有中等蛋白尿、白细胞管型尿及晨尿的比重和渗透压减低。②1 小时尿白细胞排泄率测定：白细胞数 $>30\times10^4$/h 为阳性，可怀疑泌尿道感染；$<20\times10^4$/h 为阴性，可排除泌尿道感染。

2. 尿培养细菌学检查　尿细菌培养及菌落计数是诊断泌尿道感染的主要依据。通常认为中段尿培养菌落数 $>10^5$/ml 可确诊。10^4~10^5/ml 为可疑，$<10^4$/ml 为污染，应结合患儿的性别、有无症状、细菌种类及繁殖力综合评价临床意义。由于粪链球菌一个链含有 32 个细菌，一般认为菌落数在 10^3~10^4/ml 之间即可诊断。通过耻骨上膀胱穿刺获取的尿培养，只要发现有细菌生长，即有诊断意义。至于伴有严重尿路刺激症状的女孩，如果尿中有较多白细胞，中段尿细菌定量培养≥10^2/ml，且致病菌为大肠埃希菌类或腐物寄生球菌等，也可诊断为泌尿道感染。临床高度怀疑泌尿道感染而尿普通细菌培养阴性的，应进行 L- 型细菌和厌氧菌培养。

3. 尿液直接涂片法找细菌　油镜下如每个视野都能找到一个细菌，表明尿内细菌数 $>10^5$/ml。

4. 亚硝酸盐试纸条试验（Griess 试验）　大肠埃希菌、副大肠埃希菌和克雷伯杆菌呈阳性；产气杆菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌和葡萄球菌呈弱阳性；粪链球菌、结核分枝杆菌呈阴性。如采用晨尿，可提高其阳性率。

5. 其他　如尿沉渣找闪光细胞（甲紫沙黄染色）2 万 ~4 万个 / 小时可确诊。新生儿上尿路感染血培养可阳性。

【影像学检查】

影像学检查的目的在于：①检查泌尿系有无发育畸形；②了解慢性肾损害或肾瘢痕发生和进展情况；③辅助上尿路感染的诊断。常用的影像学检查有 B 型超声检查、排泄性膀胱尿路造影（检查膀胱输尿管反流）、^{99m}Tc-DMSA 肾皮质显像（检查肾瘢痕形成及检测分肾功能）、核素肾动态显像等。

【诊断和鉴别诊断】

年长儿泌尿道感染症状与成人相似，尿路刺激症状明显，常是就诊的主诉。如能结合实验室检查，可立即得以确诊。但对于婴幼儿，特别是新生儿，由于排尿刺激症状不明显或缺如，而常以全身表现较为突出，易致漏诊。故对病因不明的发热患儿都应反复进行尿液检查，争取在用抗生素治疗前进行尿培养、菌落计数和药物敏感试验。凡具有真性菌尿者，即清洁中段尿定量培养菌落数≥10^5/ml 或球菌≥10^3/ml，或耻骨上膀胱穿刺尿定性培养有细菌生长，即可确立诊断。

完整的泌尿道感染的诊断除了评定泌尿系被细菌感染外，还应包括以下内容：①本次感染系初染、复发或再感染；②确定致病菌的类型并进行药物敏感试验；③有无尿路畸形，如膀胱输尿管反流、尿路梗阻等，如有膀胱输尿管反流，还要进一步了解“反流”的严重程度和有无肾脏瘢痕形成；④感染的定位诊断，即上尿路感染或下尿路感染。

泌尿道感染需与肾小球肾炎、肾结核及急性尿道综合征鉴别。急性尿道综合征的临床表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难等尿路刺激症状，但清洁中段尿培养无细菌生长或为无意义性菌尿。

笔记

【治疗】

治疗目的是控制症状，根除病原体，去除诱发因素，预防再发。

1. 一般处理

(1) 急性期需卧床休息，鼓励患儿多饮水以增加排尿量，女孩还应注意外阴部的清洁卫生。

(2) 鼓励患儿进食，供给足够的热能、丰富的蛋白质和维生素，以增强机体的抵抗力。

(3) 对症治疗：对高热、头痛、腰痛的患儿应给予解热镇痛剂缓解症状。对尿路刺激症状明显者，可用阿托品、山莨菪碱等抗胆碱药物治疗或口服碳酸氢钠碱化尿液，以减轻尿路刺激症状。

2. 抗菌药物治疗 选用抗生素的原则：①感染部位：对肾盂肾炎应选择血浓度高的药物，对膀胱炎应选择尿浓度高的药物。②感染途径：对上行性感染，首选磺胺类药物治疗。如发热等全身症状明显或属血源性感染，多选用青霉素类、氨基糖苷类或头孢菌素类单独或联合治疗。③根据尿培养及药物敏感试验结果，同时结合临床疗效选用抗生素。④药物在肾组织、尿液、血液中都应有较高的浓度。⑤选用的药物抗菌能力强，抗菌谱广，最好能用强效杀菌剂，且不易使细菌产生耐药菌株。⑥对肾功能损害小的药物。

(1) 症状性泌尿道感染的治疗：对下尿路感染，在进行尿细菌培养后，经验用药初治道选阿莫西林 / 克拉维酸钾，20~40mg/(kg·d)，分 3 次；或复方磺胺甲嘧唑(SMZCo)30~60mg/(kg·d)，分 2 次。连用 7~10 天。

对上尿路感染或有尿路畸形的患儿，在进行尿细菌培养后，经验用药一般选用广谱或两种抗菌药物，如头孢曲松，75mg/(kg·d)，每日 1 次；头孢噻肟，150mg/(kg·d)，分次静脉滴注。疗程 10~14 天。治疗开始后应进行尿液检查，必要时随访尿细菌培养以指导和调整用药。

对婴幼儿要注意及时行超声检查，必要时行排泄性膀胱尿路造影和 ^{99m}Tc-DMSA 肾皮质核素显像，排除尿路略形后方可停止用药。

(2) 无症状性菌尿的治疗：单纯无症状性菌尿一般无须治疗。但若合并尿路梗阻、膀胱输尿管反流或存在其他尿路畸形，或既往感染使肾脏留有陈旧性瘢痕者，则应积极选用上述抗菌药物治疗。疗程 7~14 天，继之给予小剂量抗菌药物预防，直至尿路畸形被矫治为止。

(3) 再发泌尿道感染的治疗：再发泌尿道感染有两种类型，即复发和再感染。复发是指原来感染的细菌未完全杀灭，在适宜的环境下细菌再度滋生繁殖。绝大多数患儿复发多在治疗后 1 个月内发生。再感染是指上次感染已治愈，本次是由不同细菌或菌株再次引发泌尿道感染。再感染多见于女孩，多在停药后 6 个月内发生。

再发泌尿道感染的治疗在进行尿细菌培养后选用 2 种抗菌药物，疗程以 10~14 天为宜，然后予以小剂量药物维持，以防再发。

3. 积极矫治尿路畸形。

4. 泌尿道感染的局部治疗 常采用膀胱内药液灌注治疗，主要治疗经全身给药治疗无效的顽固性慢性膀胱炎患者。

【预后】

急性泌尿道感染经合理抗菌治疗，多数于数日内症状消失、治愈；但有近 50% 的患者可复发或再感染。再发病例多伴有尿路畸形，其中以膀胱输尿管反流最常见。膀胱输尿管反流与肾瘢痕关系密切，肾瘢痕的形成是影响儿童泌尿道感染预后的最重要的因素。

【预防】

泌尿道感染的预防包括：①注意个人卫生，不穿紧身内裤，勤洗外阴以防止细菌入侵；②及时发现和处理男孩包茎、女孩处女膜伞、蛲虫感染等；③及时矫治尿路畸形，防止尿路梗阻和肾瘢痕形成。

笔记

【附】 膀胱输尿管反流和反流性肾病

【病因及分类】

导致膀胱输尿管反流的主要机制是膀胱输尿管连接部异常。按发生原因可分为以下两类：

1. 原发性　最常见，为先天性膀胱输尿管瓣膜机制不全。53% 的病例为膀胱逼尿肌功能异常所致反流。

2. 继发性　导致 Waldeyer 鞘功能紊乱的因素有泌尿道感染、膀胱颈及下尿路梗阻、创伤等，儿童泌尿道感染并发反流者高达 30%~50%。

【发病机制】

反流性肾病（reflux nephropathy，RN）的发病机制目前仍未阐明，膀胱输尿管反流引起肾损害可能是多因素所致：①菌尿；②尿动力学改变；③尿液漏入肾组织；④肾内血管狭窄；⑤肾小球硬化；⑥遗传因素。

【病理】

有反流的乳头管、集合管明显扩张，管壁周围间质充血、水肿，淋巴细胞及中性粒细胞浸润，继之肾小管萎缩，局灶性及肾小球周围纤维化。肾盏、肾盂扩张，肾实质变薄，重度膀胱输尿管反流伴反复泌尿道感染者瘢痕广泛，一般肾上、下极突出（即极性分布倾向）。小动脉可有增厚、狭窄。

【临床表现】

反流性肾病最常见的临床表现为反复发作的泌尿道感染，可出现不同程度的血尿、蛋白尿和高血压。

1. 无症状性反流　无任何症状及体征，仅在因其他原因进行 B 超或排尿性膀胱造影时才被发现。

2. 泌尿系感染　常合并泌尿道感染，且易反复。

3. 反流性肾病　蛋白尿可为反流性肾病的首发症状，亦可在瘢痕形成数年后才出现。

4. 其他　夜尿、多尿等。

【辅助检查】

1. 实验室检查　泌尿道感染时尿常规检查有脓尿，尿细菌培养阳性。

2. 超声检查　通过 B 超可观察输尿管扩张、蠕动及膀胱基底部的连续性；观察肾盂、肾脏形态及实质改变情况。

3. X 线检查

（1）排尿性膀胱尿路造影：此为常用的确诊膀胱输尿管反流的基本方法及分级的“金标准”。

（2）静脉肾盂造影（IVP）：可进一步确诊有无肾萎缩及肾瘢痕形成。

4. 放射性核素检查

（1）放射性核素膀胱显像：分直接测定法和间接测定法，用于测定膀胱输尿管反流。

（2）DMSA 扫描技术：用于尿无菌的患者，是诊断儿童反流性肾病的唯一“金标准”。

【诊断】

由于临床诊断膀胱输尿管反流时症状多不明显或仅有非特异性表现，故确诊需依赖影像学检查。

1. 下列情况应考虑反流存在的可能性　①反复复发和迁延的泌尿道感染；②长期尿频、尿淋漓或遗尿；③年龄较小（<2 岁）和（或）男孩泌尿道感染；④中段尿培养持续阳性；⑤泌尿道感染伴尿路畸形；⑥家族一级亲属有膀胱输尿管反流、反流性肾病患者；⑦胎儿或婴儿期有肾盂积水。

2. 反流性肾病的诊断　确诊依赖影像学检查，临床表现和肾活体组织检查病理改变有助诊断。

笔记

【治疗】

主要目标是控制感染和改善反流,以防止肾功能进一步损害。

1. 对于发热性泌尿道感染,首先使用头孢拉定或头孢曲松静脉给药,然后根据药物敏感试验结果调整。

2. 无发热泌尿道感染患儿口服抗生素治疗 7~10 天。

3. 预防用药使用呋喃妥因或 SMZ,以预防剂量睡前顿服。3 个月以内患儿可首选阿莫西林、氨苄西林或头孢氨苄。

4. 反流级别高或反复感染难以控制者可考虑外科手术治疗。

【预后】

有一定的自愈比例,部分需要手术治疗。严重者可致反流性肾病,特别合并肾脏发育不良者可致肾功能严重损害,是儿童终末期肾衰竭的原因之一。

第六节 肾小管酸中毒

肾小管酸中毒(renal tubular acidosis,RTA)是由于近端肾小管对 HCO_3^- 重吸收障碍和(或)远端肾小管排泌 H^+ 障碍所致的一组临床综合征。其主要表现为:①慢性高氯性酸中毒;②电解质紊乱;③肾性骨病;④尿路症状等。特发性者为先天缺陷,多有家族史,早期无肾小球功能障碍;继发性者可见于许多肾脏和全身疾病。

肾小管酸中毒一般分为 4 个临床类型:①远端肾小管酸中毒(RTA-Ⅰ);②近端肾小管酸中毒(RTA-Ⅱ);③混合型或Ⅲ型肾小管酸中毒(RTA-Ⅲ);④高钾型肾小管酸中毒(RTA-Ⅳ)。

一、远端肾小管酸中毒(Ⅰ型)

远端肾小管酸中毒(distal renal tubular acidosis,dRTA)是由于远端肾小管排泌 H^+ 障碍,尿 NH_4^+ 及可滴定酸排出减少所致。

【病因】

Ⅰ型肾小管酸中毒有原发性和继发性,原发者见于先天性肾小管功能缺陷,多为常染色体显性遗传,也有隐性遗传和特发病例。继发者可见于很多疾病,如肾盂肾炎、特发性高 γ- 球蛋白血症、干燥综合征、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮、纤维素性肺泡炎、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、维生素 D 中毒、特发性高钙尿症、肝豆状核变性、药物性或中毒性肾病、肾髓质囊性病、珠蛋白生成障碍性贫血、碳酸酐酶缺乏症等。

【发病机制】

由于原发性或继发性原因导致远端肾小管排泌 H^+ 和维持小管腔液 - 管周间 H^+ 梯度功能障碍,使尿液酸化功能障碍,尿 pH>6.0,净酸排泄减少。正常情况下远曲小管 HCO_3^- 重吸收很少,排泌的 H^+ 主要与管腔液中 Na_2HPO_3 交换 Na^+,形成 NaH_2PO_4,与 NH_3 结合形成 NH_4^+。$H_2PO_4^-$ 与 NH_4^+ 不能弥散至细胞内,因此产生较陡峭的小管腔液 - 管周间 H^+ 梯度。Ⅰ型肾小管酸中毒患者不能形成或维持这个梯度,故使 H^+ 蓄积,而体内 HCO_3^- 储备下降,血液中 Cl^- 代偿性增高,发生高氯性酸中毒。由于泌 H^+ 障碍,Na^+-H^+ 交换减少,必然导致 Na^+-K^+ 交换增加,大量 K^+、Na^+ 被排出体外,造成低钾、低钠血症,患者由于长期处于酸中毒状态,致使骨质脱钙、骨骼软化而变形,由骨质游离出的钙可导致肾钙化或尿路结石。

【临床表现】

1. **原发性病例** 可在出生后即有临床表现。

2. **慢性代谢性酸中毒** 患儿表现为厌食、恶心、呕吐、腹泻、便秘、生长发育迟缓。尿 pH>5.5。

笔记

3. 电解质紊乱　主要为高氯血症和低钾血症，患者出现全身肌无力和周期性瘫痪。

4. 骨病　常表现为软骨病或佝偻病、出牙延迟或牙齿早脱，维生素 D 治疗效果差。患者常有骨痛和骨折，儿童可有骨畸形和侏儒等。

5. 尿路症状　由于肾结石和肾钙化，患儿可有血尿、尿痛等表现，易导致继发感染与梗阻性肾病。肾脏浓缩功能受损时，患者还常有多饮、多尿、烦渴等症状。

【实验室检查】

1. 血液生化检查　①血浆 pH、[HCO_3^-]或 CO_2 结合力降低；②血氯升高，血钾、血钠降低，血钙和血磷偏低，阴离子间隙正常；③血 ALP 升高。

2. 尿液检查　①尿比重低；②尿 pH>5.5；③尿钠、钾、钙、磷增加；④尿氨显著减少。

3. HCO_3^- 排泄分数（FE HCO_3^-）　正常值<5%。方法：每日口服碳酸氢钠，从 2~10mmol/kg 起，逐日增加剂量至酸中毒纠正，然后测定血和尿中[HCO_3^-]和肌酐（Cr），按下列公式计算：

$$FE\ HCO_3^- = (尿[HCO_3^-]/血[HCO_3^-]) \div (尿\ Cr/血\ Cr) \times 100$$

4. NH_4Cl 负荷试验　口服 NH_4Cl 0.1g/kg，1 小时内服完，3~8 小时内收集血和尿液，测量血[HCO_3^-]和尿 pH，当血[HCO_3^-]降至 20mmol/L 以下时，尿 pH>5.5，具有诊断价值。尿 pH<5.5，则可排除本病。NH_4Cl 负荷试验对明显酸中毒者不宜应用。

5. 肾功能检查　早期为肾小管功能降低。待肾结石、肾钙化导致梗阻性肾病时，可出现肾小球滤过率下降，血肌酐和 BUN 升高。

6. X 线检查　骨骼显示骨密度普遍降低和佝偻病表现，可见陈旧性骨折。腹部平片可见泌尿系结石影和肾钙化。

【诊断和鉴别诊断】

根据以上典型临床表现，排除其他原因所致的代谢性酸中毒，尿 pH>5.5 者，即可诊断为远端肾小管酸中毒，确定诊断应具有：①即使在严重酸中毒时，尿 pH 也不会低于 5.5；②有显著的钙、磷代谢紊乱及骨骼改变；③尿氨显著降低；④ FE HCO_3^-<5%；⑤氯化铵负荷试验阳性。

应与各种继发性远端肾小管酸中毒相鉴别。

【治疗】

1. 纠正酸中毒　儿童有 6%~15% 的碳酸氢盐从肾脏丢失（在成人 <5%），故可给予 2.5~7mmol/(kg·d) 的碱性药物。常用口服碳酸氢钠或用复方枸橼酸溶液（Shohl 液，含枸橼酸 140g，枸橼酸钠 98g，加水 1000ml），每 1ml Shohl 液相当于 1mmol 的碳酸氢钠盐。开始剂量为 2~4mmol /(kg·d)，最大可用至 5~14mmol/(kg·d)，直至酸中毒纠正。

2. 纠正电解质紊乱　低钾血症可服 10% 枸橼酸钾 0.5~1mmol/(kg·d)，每日 3 次。不宜用氯化钾，以免加重高氯血症。

3. 肾性骨病的治疗　可用维生素 D、钙剂。维生素 D 剂量 5000~10 000IU/d。但应注意：①从小剂量开始，缓慢增量；②监测血药浓度及血钙、尿钙浓度，及时调整剂量，防止高钙血症的发生。

4. 利尿剂　噻嗪类利尿剂可减少尿钙排泄，促进钙重吸收，防止钙在肾内沉积。如氢氯噻嗪 1~3mg/(kg·d)，分 3 次口服。

5. 补充营养，保证入量，控制感染及原发疾病的治疗均为非常重要的措施。

【预后】

如早期发现，长期治疗，防止肾钙化及骨骼畸形的发生，预后良好，甚至可达正常的生长发育水平。有些患者可自行缓解，但也有部分患者可发展为慢性肾衰竭而死亡。

二、近端肾小管酸中毒（Ⅱ型）

近端肾小管酸中毒（proximal renal tubular acidosis，pRTA）是由于近端肾小管重吸收 HCO_3^-

笔记

功能障碍所致。

【病因】

Ⅱ型肾小管酸中毒病因亦可分为原发性和继发性：①原发性：多为常染色体显性遗传，亦可与隐性遗传和X连锁遗传有关，多见于男性，部分为散发性病例；②继发性：可继发于重金属盐中毒、过期四环素中毒、甲状旁腺功能亢进、高球蛋白血症、半乳糖血症、胱氨酸尿症、肝豆状核变性、干燥综合征、肾髓质囊性病变、多发性骨髓瘤等。

【发病机制】

HCO_3^- 重吸收障碍的机制尚未明确，可能与下列因素有关：①近端肾小管管腔中碳酸酐酶功能障碍，影响 HCO_3^- 分解成 CO_2 和 H_2O，从而使近端肾小管分泌的 H^+ 与腔液中的 HCO_3^- 结合减少；② H^+ 分泌泵障碍；③近端肾小管 H^+ 排泌的调节异常；④ H^+-K^+-ATP 酶缺陷。

患儿肾小管 HCO_3^- 阈值一般为15~18mmol/L（正常21~25mmol/L），显著低于正常阈值，故即使血液 HCO_3^- 浓度低于21mmol/L，亦有大量的 HCO_3^- 由尿中丢失，此时患儿产生酸中毒而其尿液呈碱性。由于其远端肾小管泌 H^+ 功能正常，故当患儿 HCO_3^- 下降至5~18mmol/L时，尿 HCO_3^- 丢失减少，尿液酸化正常，故尿pH可低于5.5。补碱后尿中排出大量碳酸氢盐。远端肾小管 K^+-Na^+ 交换增多，可导致低钾血症。

【临床表现】

本型多见于男性。症状与Ⅰ型肾小管酸中毒相似，但较轻，其特点为：①生长发育落后，但大多数无严重的骨骼畸形，肾结石、肾钙化少见；②明显的低钾表现；③高氯性代谢性酸中毒；④可同时有其他近端肾小管功能障碍的表现，患儿常有多尿、脱水、烦渴症状；⑤少数病例只有尿的改变，而无代谢性酸中毒，即呈不完全型，但可进一步发展为完全型。

【实验检查】

1. 血液生化检查　①血pH、HCO_3^- 或 CO_2 结合力降低；②血氯显著升高，血钾显著降低，阴离子间隙可正常。

2. 尿液检查　①尿比重和渗透压降低；②一般尿pH>6。当酸中毒加重，血 HCO_3^-<16mmol/L时，尿pH<5.5。

3. HCO_3^- 排泄分数（FE HCO_3^-）>15%。

4. 氯化铵负荷试验　尿pH<5.5。

【诊断和鉴别诊断】

在临床上具有多饮、多尿、恶心、呕吐和生长迟缓，血液检查具有持续性低钾高氯性代谢性酸中毒特征者应考虑近端肾小管酸中毒，确定诊断应具有：①当血[HCO_3^-]<16mmol/L时，尿pH<5.5；② FE HCO_3^->15%；③尿钙不高，临床无明显骨骼畸形、肾结石和肾钙化；④氯化铵负荷试验阴性。

当患儿伴有其他近端肾小管功能障碍时，须注意与下列疾病相鉴别：①原发性Fanconi综合征；②胱氨酸尿；③肝豆状核变性；④毒物或药物中毒等引起的继发性肾小管酸中毒。

【治疗】

1. 纠正酸中毒　因儿童肾 HCO_3^- 阈值比成人低，故患儿尿中 HCO_3^- 丢失更多，治疗所需碱较远端肾小管酸中毒为大，其剂量约10~15mmol/(kg·d)，给予碳酸氢钠或复方枸橼酸溶液口服。

2. 纠正低钾血症。

3. 重症者可予低钠饮食并加用氢氯噻嗪，可减少尿 HCO_3^- 排出，促进 HCO_3^- 重吸收。

【预后】

本型预后较好，多数患儿能随年龄增长而自行缓解。

（徐　虹）

笔记

第七节　溶血尿毒综合征

溶血尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome，HUS）是由多种病因引起血管内溶血的微血管病，临床以溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭为特点。本病好发于婴幼儿和学龄儿童，是小儿急性肾衰竭的常见原因之一。本病可分为典型和非典型两型，典型病例常有前驱胃肠道症状，非典型病例部分有家族史，且易复发。本病死亡率高，近年来采用血浆置换和透析等综合疗法，病死率已明显下降。

【病因和分型】

本病的确切病因尚不清楚，根据临床特点一般分为：

1. 腹泻后 HUS（post-diarrhea HUS，D+HUS）　又称典型 HUS，占全部病例的 90% 左右。本病继发于致病性大肠埃希菌 O_{157}:H_7、O_{26}、O_{121}、O_{145} 等产志贺样毒素（shiga-like toxin，Stx）的细菌感染。75% 的病例与大肠埃希菌 O_{157}:H_7 感染有关，该病菌寄生于家畜的肠道，常通过污染的食物或饮水播散。

2. 无腹泻 HUS（non-diarrhea HUS，D-HUS）　约占 10%，又称非典型 HUS。病因不明，可散发，部分有家族史。该型预后较差，病死率高达 25%，约 50% 的患者进展至终末期肾病。近年来发现，非典型 HUS 为补体调节异常性疾病。编码补体调节相关蛋白，如 H 因子、I 因子、膜辅助蛋白（MCP）等的基因突变，导致补体旁路途径过度激活，增加非典型 HUS 的易感性。散发病例的常见诱发因素包括：

（1）感染：包括细菌感染（肺炎球菌、空肠弯曲菌、伤寒杆菌、假单胞菌属、耶辛那菌、类杆菌等）和病毒感染（人类免疫缺陷病毒、流感病毒、EB 病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒等）。

（2）药物：使用环孢素、他克莫司、丝裂霉素、顺铂、吉西他滨、氯吡格雷、噻氯匹定、奎宁等。

（3）其他：系统性红斑狼疮、肿瘤、恶性高血压、器官移植等。

【发病机制】

各种有害因素（包括志贺样毒素、神经氨酸酶、内毒素、细胞黏附因子、活性氧反应物质等）引起的微血管内皮损伤是发病的始动因素。血管内皮损伤引起的级联反应包括：中性粒细胞介导的炎症反应、内皮细胞受损释放的 von Willebrand 因子介导血小板在内皮聚集、受损的内皮细胞合成前列环素（prostacyclin，PGI_2）减少、血小板聚集释放血栓素引起血管收缩、血管内微血栓形成。

上述病理过程中，血小板大量消耗，临床上出现血小板减少；小血管腔内血栓形成，红细胞通过病变部位时受机械变形作用发生溶血性贫血；肾脏入球小动脉和肾小球毛细血管内皮细胞受累，导致内皮细胞肿胀、血管腔狭窄、血小板聚集、纤维素沉积、血栓形成，最终导致肾小球滤过率下降，临床出现少尿、无尿、急性肾衰竭的一系列表现。

【病理】

以多脏器微血管病变，微血栓形成为特点。肾脏是主要的受累器官。急性期肾小球内皮细胞肿胀，内皮下纤维素沉积，毛细血管壁增厚；肿胀的内皮细胞与基膜分离，可呈双轨样改变。毛细血管腔狭窄，可见红细胞碎片、血小板及微血栓形成。系膜区纤维蛋白沉积，系膜区扩大，系膜细胞无明显增生。严重者可见小动脉血栓形成、肾皮质坏死、系膜溶解、肾小球缺血样改变，偶有新月体形成。肾小管腔内常见透明管型和红细胞管型，可出现小管上皮坏死、萎缩。免疫荧光检查可见纤维蛋白原沿肾小球毛细血管壁及系膜区沉积，也可见 IgM、补体 C3、C1q 备解素沉积。电镜下可见内皮细胞肿胀，内皮和基膜之间分离形成内皮下间隙，其间充以细微纤维、脂质红细胞碎片、血小板，沿内皮细胞侧可见新形成的薄层基膜，上皮细胞足突融合。

笔记

【临床表现】

主要发生于婴幼儿和儿童，男性多见。散发多见，少数地区呈暴发流行，国内以晚春及初夏为高峰。典型临床表现为：

1. 前驱症状 近 90% 的患者有前驱症状，大多为胃肠炎表现，如腹痛、腹泻、呕吐及食欲不振，伴中度发热。腹泻可为严重血便，极似溃疡性结肠炎，少数病例以呼吸道感染症状为前驱症状。前驱期约持续数天至 2 周，其后常有一无症状间歇期。

2. 溶血性贫血 在前驱期后 5~10 天（可迟至数周）突然发病，以溶血性贫血和出血为突出表现。患儿突然面色苍白、黄疸（约占 15%~30%）、头晕、乏力，皮肤黏膜出血、呕血、便血或血尿，常有部分患者出现贫血性心力衰竭及水肿，可有肝脾肿大、皮肤瘀斑及皮下血肿等症状。

3. 急性肾衰竭 与贫血几乎同时发生，少尿或无尿、水肿、血压增高，出现尿毒症症状，水、电解质紊乱和酸中毒。

4. 其他 大部分患者可出现头痛、嗜睡、烦躁等非特异性中枢神经系统症状，少部分患者可因中枢神经系统微血栓、缺血而出现抽搐、昏迷等症状。

【实验室检查】

1. 血液学改变 血红蛋白下降明显，可低至 30~50g/L，末梢血网织红细胞明显增高，血涂片可见红细胞形态异常，呈三角形、芒刺形、盔甲形及红细胞碎片等。白细胞数大多增高，可达 $(20\sim30)\times10^9$/L，血小板减少见于 90% 的患者，可低至 10×10^9/L，持续 1~2 周后逐渐升高。骨髓检查见巨核细胞数目增多、形态正常，未能测出血小板抗体；Coomb 试验阴性，但肺炎链球菌感染引起者 Coomb 试验常呈阳性。

2. 尿常规 可见不同程度的血尿、红细胞碎片，严重溶血者可有血红蛋白尿，还可有不同程度的蛋白尿、白细胞及管型。

3. 大便培养或病原学检查 尽管大部分患者有致病性大肠埃希菌引起腹泻的前驱病史，但因病原在体内可能很快被清除，大便培养常阴性。对没有腹泻前驱病史或肺炎链球菌感染的患儿，应尽早进行非典型 HUS 的评估，这些患者有复发的风险、预后较差且治疗措施也有所不同。

4. 肾组织活检 有助于明确诊断并可估计预后，因为急性期有血小板减少和出血倾向，宜在急性期过后病情缓解时进行。肾活检病理表现为肾脏微血管病变、微血管栓塞。

【诊断和鉴别诊断】

典型 HUS 病例诊断不难，凡有前驱症状后突然出现溶血性贫血、血小板减少及急性肾衰竭三大特征者应考虑本病的诊断。症状不典型者可做肾活检，如发现显著的小血管病变和血栓形成有助诊断。本病应与血栓性血小板减少性紫癜（TTP）相鉴别。HUS 伴有发热及中枢神经系统症状者不易与 TTP 相鉴别，后者中枢神经系统损害较 HUS 多见且较重，而肾损害较 HUS 轻，TTP 主要见于成年女性，而 HUS 主要见于小儿，特别是婴幼儿。另外，还需与免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少症、败血症、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）、急性肾小球肾炎、各种原因所致的急性肾衰竭等相鉴别。

【治疗】

本病无特殊治疗，主要是早期诊断，及时纠正水、电解质平衡紊乱，控制高血压，尽早进行血浆置换和透析是治疗的关键。

1. 一般治疗 包括抗感染、补充营养，维持水、电解质平衡等。

2. 急性肾衰竭的治疗 治疗原则与方法与一般急性肾衰竭治疗相似（详见本章第九节），除强调严格控制入水量，积极治疗高血压及补充营养，维持水、电解质平衡外，提倡尽早进行透析治疗。

3. 纠正贫血 一般主张尽可能少输血，以免加重微血管内凝血。当血红蛋白低于 60g/L 时，应输新鲜洗涤红细胞，每次 2.5~5ml/kg，于 2~4 小时内缓慢输入。必要时可隔 6~12 小时重复输入。

笔记

4. 抗凝、抗血小板和抗纤溶治疗　因有增加严重出血的危险，应避免使用。

5. 输注新鲜冰冻血浆以恢复前列环素(PGI_2)活性。开始剂量为每次30~40ml/kg，以后改为每次15~20ml/kg，直到血小板数升至正常或>150×10^9/L，溶血停止。因肺炎链球菌产生的神经氨酸酶可使红细胞膜、血小板膜和肾小球内皮细胞膜上的T-F(Thomsen-Friedenreich)抗原暴露，正常成人血浆中含有抗T-F的抗体，会与暴露的T-F抗原发生反应，导致红细胞溶解、血小板减少和血栓性微血管病，因此肺炎链球菌所致的HUS患者禁输血浆。

6. 血浆置换　与新鲜冰冻血浆联合使用疗效较好，用于严重病例，特别是有神经系统症状的患者。对补体调节异常所致的非典型HUS患者，更建议早期应用，以改善预后。

7. 抗菌药物　腹泻后HUS，抗菌药物虽可清除产生志贺样毒素的细菌，但会增加毒素的释放，因此不建议使用。但肺炎链球菌感染存在时，应积极抗感染治疗。

8. 肾移植　部分患者对上述治疗反应不佳而逐渐出现慢性肾衰竭，此时可考虑行肾移植手术，但肾移植后可再发本病。

【预后】

腹泻后HUS，经积极对症、支持治疗，其病死率降至5%以下，但20%~30%可伴有不同程度的肾功能不全。无腹泻HUS的预后较差，有报道显示，由肺炎链球菌感染所致HUS的病死率可达20%；因补体调节相关蛋白，如H因子、I因子、膜辅助蛋白(MCP)等基因缺陷引起的非典型HUS，其死亡或发生终末期肾病的比例在20%~80%，早期诊断、正确治疗、及早进行血浆置换和透析是降低急性期HUS病死率、改善预后的关键。

第八节　血　　尿

血尿(hematuria)是儿科泌尿系统疾病常见的症状。正常人尿中红细胞仅为0~2个/高倍视野，血尿是指尿液中红细胞数超过正常，分为镜下血尿和肉眼血尿，前者仅在显微镜下发现红细胞增多。取新鲜清洁中段尿(以清晨为好)10ml，以1500转/分离心沉淀5分钟，弃上清液，将管底沉渣0.2ml混匀后涂片镜检，高倍镜下红细胞>3个/高倍视野，或尿沉渣红细胞计数>8×10^6/L(8000个/ml)即为镜下血尿。肉眼即能见尿呈“洗肉水”色或血样，称为“肉眼血尿”。一般当尿红细胞>2.5×10^9/L(1000ml尿中含0.5ml血液)，即可出现肉眼血尿，肉眼血尿的颜色与尿液的酸碱度有关，中性或弱碱性尿颜色鲜红或呈洗肉水样，酸性尿呈浓茶样或烟灰水样。

目前常用尿液分析仪(试纸法)检测血尿，其原理是利用血红蛋白的氧化性与试纸的呈色反应来进行半定量分析，但当尿中存在还原物质(如维生素C>50mg/L)，可呈假阴性。尿中存在游离血红蛋白、肌红蛋白和过氧化物酶等物质时可呈假阳性。健康儿童尿液分析可有潜血阳性，且尿潜血与镜检往往不平行，尿潜血仅为筛查试验，确诊血尿应以尿沉渣显微镜检查为准。

【病因与临床分类】

引起血尿的原因很多，各种致病因素引起的肾小球基膜完整性受损或通透性增加、肾小球毛细血管腔内压增高、尿道黏膜的损伤、全身凝血机制障碍等均可导致血尿。

1. 肾脏疾病

(1) 各种原发性肾小球疾病：急慢性肾小球肾炎、Alport综合征、薄基膜病、IgA肾病、肺出血-肾炎综合征等。

(2) 感染：肾结核、肾盂肾炎。

(3) 畸形：肾血管畸形、先天性多囊肾、游走肾、肾下垂、肾盂积水等。

(4) 肿瘤：肾胚胎瘤、肾盏血管肿瘤等。

(5) 肾血管病变：肾静脉血栓形成、左肾静脉受压综合征(胡桃夹现象)。

(6) 损伤：肾挫伤及其他损伤。

笔记

(7) 药物：肾毒性药物，如氨基糖苷类抗生素、杆菌肽、水杨酸制剂、磺胺类、苯妥英钠、环磷酰胺等，均可引起肾或尿路损害产生血尿。

2. 尿路疾病

(1) 感染：膀胱炎、尿道炎、结核。

(2) 结石：输尿管结石、膀胱结石。

(3) 肿瘤、息肉、憩室、异物等。

3. 全身性疾病

(1) 出血性疾病：弥散性血管内凝血、血小板减少性紫癜、血友病、新生儿自然出血症、再生障碍性贫血、白血病等。

(2) 心血管疾病：充血性心力衰竭、感染性心内膜炎。

(3) 感染性疾病：猩红热、伤寒、流行性出血热、传染性单核细胞增多症、暴发型流行性脑膜炎以及肺炎支原体、结核分枝杆菌、肝炎病毒、钩端螺旋体等所致感染后肾炎。

(4) 风湿性疾病：系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、结节性多动脉炎、风湿性肾炎。

(5) 营养性疾病：维生素 C 缺乏症、维生素 K 缺乏症。

(6) 过敏性疾病：饮食过敏，如牛奶或菠萝过敏。

(7) 其他疾病：如遗传性毛细血管扩张症、剧烈运动引起的一过性血尿、特发性高钙尿症等。

【诊断和鉴别诊断】

1. 真性血尿与假性血尿 血尿的诊断首先要排除以下能产生假性血尿的情况：①摄入大量人造色素(如苯胺)、食物(如蜂蜜、黑莓、甜菜)或药物(如大黄、利福平、苯妥英钠)等引起的红色尿；②血红蛋白尿或肌红蛋白尿；③卟啉尿；④初生新生儿尿内尿酸盐可使尿布呈红色；⑤血便或月经血污染。①～④虽有尿色异常，但尿沉渣检查无红细胞可资鉴别。

2. 肾小球性与非肾小球性血尿 血尿确定后，首先判定血尿的来源，然后确定原发病因。目前常用的方法有：①尿沉渣红细胞形态学检查：若以异形红细胞为主，则提示为肾小球性血尿(相差显微镜下 >30%)。以均一形为主者则提示非肾小球性血尿，血尿来源于肾盂、肾盏、输尿管、膀胱或尿道，多见于泌尿道感染、结石、结核、肿瘤、创伤等。影响尿红细胞形态的因素有年龄、尿比重、尿 pH、利尿剂的应用、泌尿系感染、肉眼血尿发作。②来源于肾小球的血尿常呈棕色、可乐样或茶色、葡萄酒色，尿试纸蛋白检测 >100mg/dl。来源于下尿路的血尿常呈鲜红色、粉红色，可有血丝或血块，尿试纸蛋白检测一般 <100mg/dl。③尿沉渣检查见到红细胞管型和肾小管上皮细胞，表明血尿为肾实质性，多提示肾小球疾病。

3. 肾小球性血尿的诊断步骤

(1) 临床资料分析：肾小球性血尿的鉴别诊断应注意详细地询问血尿的伴随症状及体征。①伴水肿、高血压、尿液中发现管型和蛋白尿，应考虑原发性或继发性肾小球疾病；②新近有皮肤感染、咽喉炎后出现血尿，首先要考虑急性链球菌感染后肾小球肾炎，其次为 IgA 肾病；③伴有夜尿增多、贫血显著时应考虑慢性肾小球肾炎；④伴有听力异常，应考虑 Alport 综合征；⑤有血尿家族史，应考虑薄基膜肾病；⑥伴感觉异常，应考虑 Fabry 病；⑦伴肺出血，应想到肺出血-肾炎综合征；⑧伴有紫癜，应考虑紫癜性肾炎；⑨伴有高度水肿和大量蛋白尿应考虑肾病综合征。

(2) 血和尿生化分析：①血 ASO 升高伴有 C3 下降应考虑急性链球菌感染后肾炎。②伴血 HBsAg(+)和(或)HBeAg(+)，肾组织中有乙肝病毒抗原沉积，可诊断为乙肝病毒相关性肾炎。③血清补体持续性下降，考虑原发性膜增生性肾炎、狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、慢性肾小球肾炎。④ANA、Anti-dsDNA、ANCA 等阳性应考虑狼疮性肾炎。⑤血清 IgA 增高，提示有 IgA 肾病的可能；IgG、IgM、IgA 均增高，可见于狼疮性肾炎、慢性肾炎。⑥尿蛋白成分分析以中、大分子蛋白尿为主，多见于急慢性肾小球肾炎及肾病综合征；以小分子蛋白尿为主，提示间质

笔记

性肾炎。

(3) 肾活检分析：肾活检病理检查对血尿的病因诊断具有极为重要的价值，如 IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化、狼疮性肾炎、肝炎病毒相关性肾炎、薄基膜病、Alport 综合征等。

4. 非肾小球性血尿的诊断步骤

(1) 尿三杯试验：第一杯红细胞增多为前尿道出血；第三杯红细胞增多则为膀胱基底部、前列腺、后尿道或精囊出血；三杯均有出血，则为膀胱颈以上部位出血。上尿道出血多呈暗棕色尿，无膀胱刺激征，有时可见血块。尿中出现血块通常为非肾小球性疾病。

(2) 临床资料分析：①伴有尿频、尿急、尿痛，应考虑泌尿道感染，其次为肾结核；②伴有低热、盗汗、消瘦，应考虑肾结核；③伴有皮肤黏膜出血，应考虑出血性疾病；④伴有出血、溶血、循环障碍及血栓症状，应考虑 DIC 或溶血尿毒综合征；⑤伴有肾绞痛或活动后腰痛，应考虑肾结石；⑥伴有外伤史，应考虑泌尿系统外伤；⑦伴有肾区肿块，应考虑肾肿瘤或肾静脉栓塞；⑧近期使用肾毒性药物，应考虑急性间质性肾炎；⑨无明显伴随症状时，应考虑左肾静脉受压综合征、特发性高钙尿症、肾微结石、肾盏乳头炎、肾小血管病及肾盂、尿路息肉、憩室。

(3) 辅助检查分析：①尿培养阳性，尿菌落计数 $>10^5$/ml，可诊断泌尿道感染。②尿培养检出结核分枝杆菌，对诊断肾结核有重要价值，并可通过 3 次以上晨尿沉渣找抗酸杆菌，其阳性率为 80%~90%，24 小时尿沉渣找抗酸杆菌，阳性率为 70%。③全尿路 X 线平片检查在非肾小球性血尿病因诊断中非常重要，可及时发现泌尿系结石。对于尿酸结石，X 线检查阴性者可采用 B 超检查。④对于怀疑上尿路病变者，可行静脉肾盂造影(IVP)，IVP 阴性而持续血尿者，应行 B 超或 CT 检查，以排除小的肾肿瘤、小结石、肾囊肿以及肾静脉血栓形成。若仍阴性者，可行肾活检。⑤左肾静脉受压综合征是非肾小球性血尿的常见原因，彩色多普勒检查可以确诊。⑥儿童特发性高钙尿症也是非肾小球性血尿的常见原因，尿钙 / 尿肌酐(mg/mg) >0.2、24 小时尿钙测定 >4mg/kg，即可诊断。

第九节　急性肾衰竭

急性肾衰竭(acute renal failure，ARF)是由多种原因引起的肾生理功能在短期内急剧下降或丧失的临床综合征，患儿体内代谢产物堆积，出现氮质血症、水及电解质紊乱和代谢性酸中毒等症状。近年来，为了早期诊断、早期治疗、降低病死率，已渐采用急性肾损伤(acute kidney injury，AKI)的概念取代急性肾衰竭。

【病因】

急性肾衰竭常见的病因可分为肾前性、肾性和肾后性三类。

1. 肾前性肾衰竭　任何原因引起有效循环血容量降低，使肾血流量不足、GFR 显著降低所致。

常见的原因包括呕吐、腹泻和胃肠减压等胃肠道液体大量丢失、大面积烧伤、手术或创伤出血等引起的绝对血容量不足；休克、低蛋白血症、严重心律失常、心包填塞和心力衰竭等引起的相对血容量不足。

2. 肾实质性肾衰竭　亦称肾性肾衰竭，系指各种肾实质病变所致的肾衰竭，或由于肾前性肾衰竭未能及时去除病因、病情进一步发展所致。

常见的原因包括急性肾小管坏死(ATN)、急性肾小球肾炎、溶血尿毒综合征、急性间质性肾炎、肾血管病变(血管炎、血管栓塞和弥散性血管内栓塞)，以及慢性肾脏疾患在某些诱因刺激下肾功能急剧衰退。

3. 肾后性肾衰竭　各种原因所致的泌尿道梗阻引起的急性肾衰竭，如输尿管肾盂连接处狭窄、肾结石、肿瘤压迫、血块堵塞等。

笔记

【发病机制】

急性肾衰竭的发病机制目前仍不清楚,本节着重讨论ATN的主要发病机制。

1. 肾小管损伤 肾缺血或肾中毒时引起肾小管急性严重损伤,小管上皮细胞变性、坏死和脱落,肾小管基膜断裂,一方面脱落的上皮细胞引起肾小管堵塞,造成管内压升高和小管扩张,致使肾小球有效滤过压降低和少尿;另一方面肾小管上皮细胞受损,引起肾小管液回漏,导致肾间质水肿。

2. 肾血流动力学改变 肾缺血和肾毒素能使肾素-血管紧张素系统活化,肾素和血管紧张素Ⅱ分泌增多、儿茶酚胺大量释放、TXA_2/PGI_2比例增加,以及内皮素水平升高,均可导致肾血管持续收缩和肾小球入球动脉痉挛,引起肾缺血缺氧、肾小球毛细血管内皮细胞肿胀,致使毛细血管腔变窄、肾血流量减少、GFR降低而导致急性肾衰竭。

3. 缺血-再灌注肾损伤 肾缺血再灌注时,细胞内钙通道开放,钙离子内流,造成细胞内钙超负荷;同时局部产生大量的氧自由基,可使肾小管细胞的损伤发展为不可逆性损伤。

4. 非少尿型ATN的发病机制 非少尿型ATN的发生主要是由于肾单位受损轻重不一所致。另外,非少尿型ATN不同的肾单位肾血流灌注相差很大,部分肾单位血流灌注量几乎正常,无明显的血管收缩,血管阻力亦不高,而一些肾单位灌注量明显减少、血管收缩和阻力增大。

【病理】

ATN肾脏病理改变:①肉眼检查肾脏体积增大、苍白色,剖面皮质肿胀、髓质呈暗红色;②光镜检查主要部位在近端小管直段,早期小管上皮细胞肿胀、脂肪变性和空泡变性;晚期小管上皮细胞可呈融合样坏死,细胞核浓缩,细胞破裂或溶解,形成裂隙和剥脱区基膜暴露或断裂,间质充血、水肿和炎症细胞浸润,有时可见肾小管上皮细胞再生,肾小球和肾小动脉则多无显著变化。近端肾小管刷状缘弥漫性消失、变薄和远端肾单位节段性管腔内管型形成是缺血型ATN常见的特征性病理改变。近端肾小管及远端肾单位局灶节段性斑块坏死和细胞脱落是中毒型ATN的病理特征。

【临床表现】

根据尿量减少与否,急性肾衰竭可分为少尿型和非少尿型。急性肾衰竭伴少尿或无尿表现者称为少尿型。非少尿型系指血尿素氮、血肌酐迅速升高,肌酐清除率迅速降低而不伴有少尿表现。临床常见少尿型急性肾衰竭,临床过程分为三期:

1. 少尿期 一般持续1~2周,长者可达4~6周,持续时间越长,肾损害越重。持续少尿大于15天,或无尿大于10天,预后不良。少尿期的系统症状有:

(1)水钠潴留:患儿可表现为全身水肿、高血压、肺水肿、脑水肿和心力衰竭,有时因水潴留可出现稀释性低钠血症。

(2)电解质紊乱:常见高钾、低钠、低钙、高镁、高磷和低氯血症。

(3)代谢性酸中毒:表现为恶心、呕吐、疲乏、嗜睡、呼吸深快、食欲不振,甚至昏迷,血pH降低。

(4)尿毒症:因肾排泄障碍,使各种毒性物质在体内积聚所致。可出现全身各系统中毒症状。其严重程度与血中尿素氮及肌酐增高的浓度相一致。

1)消化系统:表现为食欲不振、恶心、呕吐和腹泻等,严重者出现消化道出血或黄疸,而消化道出血可加重氮质血症。

2)心血管系统:主要因水钠潴留所致,表现为高血压和心力衰竭,还可发生心律失常、心包炎等。

3)神经系统:可有嗜睡、神志混乱、焦虑不安、抽搐、昏迷和自主神经功能紊乱,如多汗或皮肤干燥,还可表现为意识、行为、记忆、感觉、情感等多种功能障碍。

4)血液系统:ARF常伴有正细胞正色素性贫血,贫血随肾功能恶化而加重,系由于红细胞

笔记

生成减少、血管外溶血、血液稀释和消化道出血等原因所致。出血倾向（牙龈出血、鼻出血、皮肤瘀点及消化道出血）多因血小板减少、血小板功能异常和DIC引起。急性肾衰竭早期白细胞总数常增高，中性粒细胞比例也增高。

（5）感染：感染是ARF最为常见的并发症，以呼吸道和尿路感染多见，致病菌以金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌最多见。

2. 利尿期　当ARF患儿尿量逐渐增多，全身水肿减轻，24小时尿量达250ml/m^2以上时，即为利尿期。一般持续1~2周（长者可达1个月），此期由于大量排尿，可出现脱水、低钠和低钾血症。早期氮质血症持续甚至加重，后期肾功能逐渐恢复。

3. 恢复期　利尿期后，肾功能改善，尿量恢复正常，血尿素氮和肌酐逐渐恢复正常，而肾浓缩功能需要数月才能恢复正常，少数患者遗留不可逆性的肾功能损害。此期患儿可表现为虚弱无力、消瘦、营养不良、贫血和免疫功能低下。

药物所致的ATN多为非少尿型急性肾衰竭，临床表现较少尿型急性肾衰竭症状轻、并发症少、病死率低。

【实验室检查】

1. 尿液检查　尿液检查有助于鉴别肾前性ARF和肾实质性ARF，详见表14-3。

表14-3　肾前性和肾性肾衰竭的鉴别

指标	肾前性	肾性
脱水征	有	无或有
尿沉渣	偶见透明管型、细颗粒管型	粗颗粒管型和红细胞管型
尿比重	>1.020	<1.010
尿渗透压	>500mOsm/L	<350mOsm/L
尿肌酐/血肌酐	>40	<20（常<5）
肾衰竭指数	<1	>1
尿钠	<20mmol/L	>40mmol/L
滤过钠排泄分数	<1%	>1%
中心静脉压	<50mmH$_2$O	正常或增高
补液试验	尿量增加	无效
利尿试验†	有效	无效

$$肾衰竭指数=\frac{尿钠(mmol/L)\times 血浆肌酐(\mu mmol/L)}{尿肌酐(\mu mmol/L)}$$

$$滤过钠排泄分数=\frac{尿钠(mmol/L)\times 血浆肌酐(\mu mmol/L)}{血清钠(mmol/L)\times 尿肌酐(\mu mmol/L)}\times 100\%$$

注：补液试验：用2∶1等张液15~20ml/kg快速输入（半小时内输完），2小时尿量增加至6~10ml/kg，为肾前性少尿；尿量无增加则可能为肾性肾衰竭

†，利尿试验：如补液后无反应，可使用20%甘露醇0.2~0.3g/kg，在20~30分钟内推注，2小时尿量增加至6~10ml/kg为有效，需继续补液改善循环；无反应者给呋塞米1~2mg/kg，2小时尿量增加至6~10ml/kg为有效，若仍无改善，为肾性肾衰竭。对已有循环充血者，慎用甘露醇

2. 血生化检查　应注意监测电解质浓度变化及血肌酐和尿素氮。

3. 影像学检查　采用腹平片、超声、CT、磁共振等检查有助于了解肾脏的大小、形态，血管及输尿管、膀胱有无梗阻，也可了解肾血流量、肾小球和肾小管的功能，使用造影剂可能加重肾损害，须慎用。

笔记

4. 肾活检 对原因不明的ARF，肾活检是可靠的诊断手段，可帮助诊断和评估预后。

【诊断和鉴别诊断】

当患儿尿量急剧减少、肾功能急剧恶化时，均应考虑ARF的可能，而ARF诊断一旦确定，须进一步鉴别是肾前性、肾性还是肾后性ARF。

1. 诊断依据 ①尿量显著减少：少尿[每日尿量<$250ml/m^2$或<1.0ml/(kg·h)]超过24小时或无尿[每日尿量<$50ml/m^2$或<0.5ml/(kg·h)]超过12小时；②氮质血症：血清肌酐≥176μmol/L，血尿素氮≥15mmol/L，或每日血肌酐增加≥44μmol/L，或血尿素氮增加≥3.57mmol/L，有条件者测肾小球滤过率（如内生肌酐清除率），常每分钟≤$30ml/1.73m^2$；③有酸中毒、水电解质紊乱等表现。无尿量减少为非少尿型ARF。

2. 临床分期 如前所述。

3. 病因诊断

（1）肾前性和肾实质性ARF的鉴别（表14-3）。

（2）肾后性ARF：泌尿系统影像学检查有助于发现导致尿路梗阻的病因。

【治疗】

治疗原则是去除病因，积极治疗原发病，减轻症状，改善肾功能，防止并发症的发生。

1. 少尿期的治疗

（1）去除病因和治疗原发病：肾前性ARF应注意及时纠正全身循环血流动力学障碍，包括补液、输注血浆和白蛋白、控制感染等。避免接触肾毒性物质，严格掌握肾毒性抗生素的用药指征，并根据肾功能调节用药剂量，密切监测尿量和肾功能变化。

（2）饮食和营养：应选择高糖、低蛋白、富含维生素的食物，尽可能供给足够的能量。供给热量210~250J/(kg·d)，蛋白质0.5g/(kg·d)，应选择优质动物蛋白，脂肪占总热量的30%~40%。

（3）控制水和钠的摄入：坚持"量出为入"的原则，严格限制水、钠摄入，有透析支持则可适当放宽液体入量。每日液体量控制在：尿量+显性失水（呕吐、大便、引流量）+不显性失水－内生水。无发热患儿每日不显性失水为$300ml/m^2$，体温每升高1℃，不显性失水增加$75ml/m^2$；内生水在非高分解代谢状态约为$100ml/m^2$。所用液体均为非电解质液。髓袢利尿剂（呋塞米）对少尿型ARF可短期试用。

（4）纠正代谢性酸中毒：轻中度代谢性酸中毒一般无须处理。当血浆HCO_3^-<12mmol/L或动脉血pH<7.2，可补充5%碳酸氢钠5ml/kg，提高CO_2CP 5mmol/L。纠正酸中毒时应注意防治低钙性抽搐。

（5）纠正电解质紊乱：包括高钾血症、低钠血症、低钙血症和高磷血症的处理。

（6）透析治疗：凡上述保守治疗无效者，均应尽早进行透析。透析的指征：①严重水潴留，有肺水肿、脑水肿的倾向；②血钾≥6.5mmol/L或心电图有高钾表现；③严重酸中毒，血浆HCO_3^-<12mmol/L或动脉血pH<7.2；④严重氮质血症，血浆尿素氮>28.6mmol/L，或血浆肌酐>707.2μmol/L，特别是高分解代谢的患儿。现透析指征有放宽的趋势。透析的方法包括腹膜透析、血液透析和连续动静脉血液滤过三种技术，儿童，尤其是婴幼儿以腹膜透析为常用。

2. 利尿期的治疗 利尿期早期，肾小管功能和GFR尚未恢复，血肌酐、尿素氮、血钾和酸中毒仍继续升高，伴随着多尿，还可出现低钾和低钠血症等电解质紊乱，故应注意监测尿量、电解质和血压变化，及时纠正水、电解质紊乱，当血浆肌酐接近正常水平时，应增加饮食中蛋白质的摄入量。

3. 恢复期的治疗 此期肾功能日趋恢复正常，但可遗留营养不良、贫血和免疫力低下，少数患者遗留不可逆性肾功能损害，应注意休息和加强营养，防治感染。

【预后】

笔记

随着透析的广泛开展，ARF的病死率已有明显降低。ARF的预后与原发病性质、肾脏损

害程度、少尿持续时间长短、早期诊断和早期治疗与否、透析与否和有无并发症等有直接关系。

（黄松明）

参考文献

1. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, et al. Nelson Textbook of Pediatrics.19th ed.California: Elsevier, 2011.

2. Noris M, Remuzzi G.Atypical hemolytic-uremic syndrome.N Eng J Med, 2009, 361: 1676-1687.

3. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al.Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome.Pediatr Nephrol, 2009, 24: 687-696.

4. Tu WH, Shortliffe LD. Evaluation of asymptomatic, atraumatic hematuria in children and adults.Nat Rev Urol, 2010, 7: 189-194.

5. Margulis V, Sagalowsky AI.Assessment of Hematuria.Med Clin N Am, 2011, 95: 153-159.

6. Hilton R.Defining acute renal failure.CMAJ, 2011; 183(10): 1167-1169.

7. Kunzendorf U, Haase M, Rölver L, et al.Novel aspects of pharmacological therapies for acute renal failure.Drugs, 2010, 70(9): 1099-1114.

笔记

第十五章　造血系统疾病

第一节　小儿造血和血象特点

一、造血特点

（一）胚胎期造血

造血是血细胞形成的过程。根据造血组织发育和造血部位发生的先后，可将此期分为三个不同的阶段。

1. 中胚叶造血期　在胚胎第3周开始出现卵黄囊造血，之后在中胚叶组织中出现广泛的原始造血成分，其中主要是原始的有核红细胞。在胚胎第6周后，中胚叶造血开始减退。

2. 肝脾造血期　自胚胎第6~8周时开始，肝脏出现活动的造血组织，并成为胎儿中期的主要造血部位，4~5个月时达高峰，6个月后逐渐减退。胎肝造血主要产生有核红细胞，在此期间胎盘也是一个造血部位。

约于胚胎第8周脾脏开始造血，以生成红细胞占优势，稍后粒系造血也相当活跃，至12周时出现淋巴细胞和单核细胞。胎儿5个月之后，脾脏造红细胞和粒细胞的功能逐渐减退，至出生时成为终生造血淋巴器官。

胸腺是中枢淋巴器官，胚胎第6~7周已出现胸腺，并开始生成淋巴细胞。来源于卵黄囊、肝脏或骨髓的淋巴干细胞在胸腺中经包括胸腺素在内的微环境诱导分化为具有细胞免疫功能的前T细胞和成熟T淋巴细胞，并迁移至周围淋巴组织，在相应的微环境中分化为不同的亚群，这种功能维持终生。此外，胚胎期胸腺还有短暂的生成红细胞和粒细胞的功能。

自胚胎第11周淋巴结开始生成淋巴细胞，从此，淋巴结成为终生造淋巴细胞和浆细胞的器官。胎儿期淋巴结亦有短暂的红系造血功能。

3. 骨髓造血期　胚胎第6周开始出现骨髓，但至胎儿4个月时才开始造血活动，并迅速成为主要的造血器官，直至出生2~5周后成为唯一的造血场所。

（二）生后造血

1. 骨髓造血　出生后主要是骨髓造血。婴幼儿期所有骨髓均为红髓，全部参与造血，以满足生长发育的需要。5~7岁开始，脂肪组织（黄髓）逐渐代替长骨中的造血组织，因此年长儿和成人红髓仅限于肋骨、胸骨、脊椎、骨盆、颅骨、锁骨和肩胛骨，但黄髓仍有潜在的造血功能，当造血需要增加时，它可转变为红髓而恢复造血功能。小儿在出生后头几年缺少黄髓，故造血代偿潜力小，如果造血需要增加，就会出现髓外造血。

2. 骨髓外造血　在正常情况下，骨髓外造血极少。出生后，尤其在婴儿期，当发生感染性贫血或溶血性贫血等造血需要增加时，肝、脾和淋巴结可随时适应需要，恢复到胎儿时的造血状态，出现肝、脾、淋巴结肿大。同时外周血中可出现有核红细胞和（或）幼稚中性粒细胞。这是小儿造血器官的一种特殊反应，称为“骨髓外造血”，感染及贫血纠正后即恢复正常。

二、血象特点

不同年龄儿的血象有所不同。

笔记

(一) 红细胞数和血红蛋白量

由于胎儿期处于相对缺氧状态，红细胞生成素合成增加，故红细胞数和血红蛋白量较高，出生时红细胞数约为$(5.0\sim7.0)\times10^{12}/L$，血红蛋白量约为150~220g/L。未成熟儿与足月儿基本相等，少数可稍低。生后6~12小时，因进食较少和不显性失水，其红细胞数和血红蛋白量往往比出生时高些。生后随着自主呼吸的建立，血氧含量增加，红细胞生成素减少，骨髓造血功能暂时性降低，网织红细胞减少；胎儿红细胞寿命较短，且破坏较多(生理性溶血)；由于婴儿生长发育迅速，循环血量迅速增加等因素，红细胞数和血红蛋白量逐渐降低，至2~3个月时(早产儿较早)红细胞数降至$3.0\times10^{12}/L$左右，血红蛋白量降至100g/L左右，出现轻度贫血，称为"生理性贫血"。"生理性贫血"呈自限性，3个月以后，红细胞数和血红蛋白量又缓慢增加，于12岁时达成人水平。此外，初生时外周血中可见到少量有核红细胞，生后1周内消失。

网织红细胞数在初生3天内约为0.04~0.06，于生后第7天迅速下降至0.02以下，并维持在较低水平，约0.003，以后随生理性贫血恢复而短暂上升，婴儿期以后约与成人相同。

(二) 白细胞数与分类

初生时白细胞数为$(15\sim20)\times10^9/L$，生后6~12小时达$(21\sim28)\times10^9/L$，然后逐渐下降，1周时平均为$12\times10^9/L$，婴儿期白细胞数维持在$10\times10^9/L$左右，8岁以后接近成人水平。

白细胞分类主要是中性粒细胞与淋巴细胞比例的变化。出生时中性粒细胞约占0.65，淋巴细胞约占0.30。随着白细胞总数的下降，中性粒细胞比例逐渐下降，生后4~6天时两者比例约相等；至1~2岁时淋巴细胞约占0.60，中性粒细胞约占0.35，之后中性粒细胞比例逐渐上升，至4~6岁时两者比例又相等；以后白细胞分类与成人相似。此外，初生儿外周血中也可出现少量幼稚中性粒细胞，但在数天内即消失。

(三) 血小板数

血小板数与成人相似，约为$(150\sim300)\times10^9/L$。

(四) 血红蛋白种类

血红蛋白分子由两对多肽链组成，构成血红蛋白分子的多肽链共有6种，分别为α、β、γ、δ、ε和ζ链，不同的血红蛋白分子由不同的多肽链组成。正常情况下可有6种不同的血红蛋白分子：胚胎期的血红蛋白为Gower1($\zeta_2\varepsilon_2$)、Gower2($\alpha_2\varepsilon_2$)和Portland($\zeta_2\gamma_2$)；胎儿期的胎儿血红蛋白(HbF，$\alpha_2\gamma_2$)；成人血红蛋白分为HbA($\alpha_2\beta_2$)和HbA_2($\alpha_2\delta_2$)两种。

血红蛋白Gower1、Gower2和Portland在胚胎12周时消失，并为HbF所代替。胎儿6个月时HbF占0.90，而HbA仅占0.05~0.10；以后HbA合成逐渐增加，至出生时HbF约占0.70，HbA约占0.30，$HbA_2<0.01$。出生后HbF迅速为HbA所代替，1岁时HbF不超过0.05，2岁时HbF不超过0.02。成人的HbA约占0.95，HbA_2占0.02~0.03，HbF不超过0.02。

(五) 血容量

小儿血容量相对较成人多，新生儿血容量约占体重的10%，平均为300ml；儿童约占体重的8%~10%；成人血容量约占体重的6%~8%。

(盛光耀)

第二节 小儿贫血概述

贫血是指外周血中单位容积内的红细胞数或血红蛋白量低于正常。婴儿和儿童的红细胞数和血红蛋白量随年龄不同而有差异。根据世界卫生组织的资料，血红蛋白(Hb)的低限值在6~59个月者为110g/L，血细胞比容(HCT)为0.33；5~11岁Hb为115g/L，HCT为0.34；12~14岁Hb为120g/L，HCT为0.36，海拔每升高1000m，血红蛋白上升4%；低于此值为贫血。6个月以下的婴儿由于生理性贫血等因素，血红蛋白值变化较大，目前尚无统一标准。我国小儿血液会

笔记

议(1989年)建议:血红蛋白在新生儿期<145g/L,1~4个月时<90g/L,4~6个月时<100g/L为贫血。

【贫血的分类】

1. 按程度分类　根据外周血血红蛋白含量或红细胞数可分为4度:①血红蛋白从正常下限至90g/L者为轻度;②~60g/L者为中度;③~30g/L者为重度;④<30g/L者为极重度。新生儿Hb为144~120g/L者为轻度,~90g/L者为中度,~60g/L者为重度,<60g/L者为极重度。

2. 按病因分类　根据造成贫血的原因将其分为红细胞或血红蛋白生成不足、溶血性和失血性3类。

(1)红细胞和血红蛋白生成不足

1)造血物质缺乏:如铁缺乏(缺铁性贫血)、维生素 B_{12} 和叶酸缺乏(巨幼红细胞性贫血)、维生素A缺乏、维生素 B_6 缺乏、铜缺乏、维生素C缺乏、蛋白质缺乏等。

2)骨髓造血功能障碍:如再生障碍性贫血、单纯红细胞再生障碍性贫血。

3)感染性及炎症性贫血:如流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌等感染。

4)其他:慢性肾病所致贫血、铅中毒所致贫血、癌症性贫血等。

(2)溶血性贫血　可由红细胞内在异常或红细胞外在因素引起。

1)红细胞内在异常:①红细胞膜结构缺陷:如遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、棘状红细胞增多、阵发性睡眠性血红蛋白尿等;②红细胞酶缺乏:如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏、丙酮酸激酶(PK)缺乏等;③血红蛋白合成或结构异常:如地中海贫血、血红蛋白病等。

2)红细胞外在因素:①免疫因素:体内存在破坏红细胞的抗体,如新生儿溶血症、自身免疫性溶血性贫血、药物所致的免疫性溶血性贫血等;②非免疫因素:如感染、物理化学因素、毒素、脾功能亢进、弥散性血管内凝血等。

(3)失血性贫血:包括急性失血和慢性失血引起的贫血。

3. 按形态分类　根据红细胞数、血红蛋白量和血细胞比容计算平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC),将贫血分为4类(表15-1)。

表15-1　贫血的细胞形态分类

	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(%)
正常值	80~94	28~32	32~38
大细胞性	>94	>32	32~38
正细胞性	80~94	28~32	32~38
单纯小细胞性	<80	<28	32~38
小细胞低色素性	<80	<28	<32

【临床表现】

贫血的临床表现与其病因、程度轻重、发生急慢等因素有关。急性贫血,如急性失血或溶血,虽贫血程度轻,亦可引起严重症状甚至休克;慢性贫血,若机体各器官的代偿功能较好,可无症状或症状较轻,当代偿不全时才逐渐出现症状。红细胞的主要功能是携带氧气,故贫血时组织与器官缺氧而产生一系列症状。

1. 一般表现　皮肤、黏膜苍白为突出表现。贫血时皮肤(面、耳轮、手掌等)、黏膜(睑结膜、口腔黏膜)及甲床呈苍白色;重度贫血时皮肤往往呈蜡黄色,易误诊为轻度黄疸;相反,伴有黄疸、青紫或其他皮肤色素改变时可掩盖贫血的表现。此外,病程较长的患儿还常有易疲倦、毛发干枯、营养低下、体格发育迟缓等症状。

2. 造血器官反应　婴幼儿期的骨髓几乎全是红髓,贫血时,骨髓不能进一步代偿而出现骨髓外造血,表现为肝脾和淋巴结肿大,外周血中可出现有核红细胞、幼稚粒细胞。

笔记

3. 各系统症状

(1) 循环和呼吸系统：贫血时可出现呼吸加速、心率加快、脉搏加强、动脉压增高，有时可见毛细血管搏动。重度贫血失代偿时，则出现心脏扩大、心前区收缩期杂音，甚至发生充血性心力衰竭。

(2) 消化系统：胃肠蠕动及消化酶分泌功能均受影响，出现食欲减退、恶心、腹胀或便秘等。偶有舌炎、舌乳头萎缩等。

(3) 神经系统：常表现为精神不振、注意力不集中、情绪易激动等。年长儿可有头痛、昏眩、眼前有黑点或耳鸣等。

【诊断要点】

贫血是综合征，必须查清贫血的原因，才能进行合理和有效的治疗。因此，详细询问病史、全面的体格检查和必要的实验室检查是作出贫血病因诊断的重要依据。

1. 病史

(1) 发病年龄：可提供诊断线索。不同年龄发生贫血的病因不同。出生即有严重贫血者要考虑产前或产时失血；生后 48 小时内出现贫血伴有黄疸者，以新生儿溶血症可能性大；婴儿期发病者多考虑营养缺乏性贫血、遗传性溶血性贫血；儿童期发病者多考虑慢性出血性贫血、再生障碍性贫血、其他造血系统疾病、全身性疾病引起的贫血。

(2) 病程经过和伴随症状：起病快、病程短者，提示急性溶血或急性失血；起病缓慢者，提示营养性贫血、慢性失血、慢性溶血等。如伴有黄疸和血红蛋白尿提示溶血；伴有呕血、便血、血尿、瘀斑等提示出血性疾病；伴有神经和精神症状，如嗜睡、震颤等提示维生素 B_{12} 缺乏；伴有骨痛提示骨髓浸润性病变，肿瘤性疾病多伴有发热、肝脾及淋巴结肿大。

(3) 喂养史：详细了解婴幼儿的喂养方法及饮食的质与量对诊断和病因分析有重要意义。单纯乳类喂养未及时添加辅食的婴儿，易患营养性缺铁性贫血或巨细胞性贫血；幼儿及年长儿饮食质量差或搭配不合理者，可能为缺铁性贫血。

(4) 过去史：询问有无寄生虫病，特别是钩虫病史；询问其他系统疾病，包括消化系统疾病、慢性肾病、严重结核、慢性炎症性疾病（如类风湿病）等可引起贫血的有关疾病。此外，还要询问是否服用对造血系统有不良影响的药物，如氯霉素、磺胺等。

(5) 家族史：与遗传有关的贫血，如遗传性球形红细胞增多症、G-6-PD 缺乏、地中海贫血等，家族（或近亲）中常有同样患者。

2. 体格检查

(1) 生长发育：慢性贫血往往有生长发育障碍。某些遗传性溶血性贫血，特别是重型 β 地中海贫血，除发育障碍外，还表现有特殊面貌，如颧、额突出，眼距宽、鼻梁低、下颌骨较大等。

(2) 营养状况：营养不良常伴有慢性贫血。

(3) 皮肤、黏膜：皮肤和黏膜苍白的程度一般与贫血程度成正比。小儿因自主神经功能不稳定，故面颊的潮红与苍白有时不一定能正确反映有无贫血，观察甲床、结合膜及唇黏膜的颜色比较可靠。长期慢性贫血者皮肤呈苍黄，甚至呈古铜色；反复输血者皮肤常有色素沉着。如贫血伴有皮肤、黏膜出血点或瘀斑，要注意排除出血性疾病和白血病。伴有黄疸时提示溶血性贫血。

(4) 指甲和毛发：缺铁性贫血的患儿指甲菲薄、脆弱，严重者扁平甚至呈匙状甲。巨幼红细胞性贫血患儿头发细黄、干稀、无光泽，有时呈绒毛状。

(5) 肝脾和淋巴结肿大：是婴幼儿贫血的重要体征。肝脾轻度肿大多提示髓外造血；如肝脾明显肿大且以脾肿大为主者，多提示遗传性溶血性贫血。贫血伴有明显淋巴结肿大者，应考虑造血系统恶性病变（如白血病、恶性淋巴瘤）。

除上述病史与体检资料外，还应注意贫血对各系统的影响，如心脏扩大和心尖部收缩期杂音等，以及各系统可能的其他损害与贫血的因果关系。

笔记

3. 实验室检查 血液检查是贫血鉴别诊断不可缺少的措施，临床上应由简而繁进行。一般根据病史、体征和初步的实验室检查资料，通过综合分析，对大多数贫血可作出初步诊断或确定诊断；对一些病情复杂暂时不能明确诊断者，亦可根据初步线索进一步选择必要的检查。

(1) 外周血象：这是一项简单而又重要的检查方法。根据红细胞和血红蛋白量可判断有无贫血及其程度，并可根据形态分类协助病因分析。仔细观察血涂片中红细胞的大小、形态及染色情况，对贫血的病因诊断有帮助。如红细胞较小、染色浅、中央淡染色区扩大，多提示缺铁性贫血；红细胞呈球形，染色深，提示遗传性球形红细胞增多症；红细胞大小不等，染色浅并有异形、靶形和碎片者，多提示地中海贫血；红细胞形态正常则见于急性溶血或骨髓造血功能障碍。白细胞和血小板计数以及观察血涂片中白细胞和血小板的质和量的改变，对判断贫血的原因也有帮助。

网织红细胞计数可反映骨髓造红细胞的功能。增多提示骨髓造血功能活跃，可见于急慢性溶血或失血性贫血；减少提示造血功能低下，可见于再生障碍性贫血、营养性贫血等。此外，在治疗过程中定期检查网织红细胞计数，有助于判断疗效，如缺铁性贫血经合理治疗后网织红细胞在 1 周左右即开始增加。

(2) 骨髓检查：骨髓涂片检查可直接了解骨髓造血细胞生成的质和量的变化，对某些贫血的诊断具有决定性意义(如白血病、再生障碍性贫血、营养性巨幼红细胞性贫血)。骨髓活检对白血病、转移瘤等骨髓病变具有诊断价值。

(3) 血红蛋白分析检查：如血红蛋白碱变性试验、血红蛋白电泳、包涵体生成试验等，对地中海贫血和异常血红蛋白病的诊断有重要意义。

(4) 红细胞脆性试验：脆性增高见于遗传性球形红细胞增多症；减低则见于地中海贫血。

(5) 特殊检查：红细胞酶活力测定对先天性红细胞酶缺陷所致的溶血性贫血有诊断意义；抗人球蛋白试验可诊断自身免疫性溶血；血清铁、铁蛋白、红细胞游离原卟啉等检查可以协助诊断缺铁性贫血；核素 ^{51}铬可以测定红细胞寿命；基因诊断对遗传性溶血性贫血不但有诊断意义，还有产前诊断价值。

【治疗原则】

1. 去除病因 这是治疗贫血的关键，有些贫血在病因去除后很快可以治愈。对一些贫血原因暂时未明的，应积极寻找病因，予以去除。

2. 一般治疗 加强护理，预防感染，改善饮食质量和搭配等。

3. 药物治疗 针对贫血的病因，选择有效的药物给予治疗，如铁剂治疗缺铁性贫血；维生素 B_{12} 和叶酸治疗巨幼红细胞性贫血；肾上腺皮质激素治疗自身免疫性溶血性贫血和先天性纯红细胞再生障碍性贫血；"强化"免疫抑制(抗胸腺球蛋白、环孢素等)治疗再生障碍性贫血等。

4. 输红细胞 当贫血引起心功能不全时，输红细胞是抢救措施。长期慢性贫血者，若代偿功能良好，可不必输红细胞；必需输注时应注意量和速度，贫血越严重，一次输注量越少且速度宜慢。一般选用浓缩红细胞，每次 5~10ml/kg，速度不宜过快，以免引起心力衰竭和肺水肿。对于贫血合并肺炎的患儿，每次输红细胞量更应减少，速度减慢。

5. 造血干细胞移植 是目前根治严重遗传性溶血性贫血、再生障碍性贫血和"高危"白血病的有效方法。

6. 并发症治疗 婴幼儿贫血易合并急慢性感染、营养不良、消化功能紊乱等，应予积极治疗。同时还应考虑贫血与合并症的相互影响的特点，如贫血患儿在消化功能紊乱时对于体液失衡的调节能力较无贫血的小儿差，在输液治疗时应予注意。

第三节 营养性贫血

笔记

营养性贫血是一组由于各种原因导致造血原料供应不足，表现为红细胞及血红蛋白低于

"正常"的血液系统疾病。其临床表现并不局限于血液系统。尽管国人生活水平有了明显提高，营养性贫血的发病率仍然较高，科学"营养"是降低本组疾病发生的重要措施。

一、缺铁性贫血

缺铁性贫血（iron deficiency anemia，IDA）是体内铁缺乏导致血红蛋白合成减少，临床上以小细胞低色素性贫血、血清铁蛋白减少和铁剂治疗有效为特点的贫血症。本病以婴幼儿发病率最高，严重危害小儿健康，是我国重点防治的小儿常见病之一。

【铁的代谢】

1. 人体内铁元素的含量及分布　正常人体内的含铁总量随着年龄、体重、性别和血红蛋白水平的不同而异。正常成人男性体内总铁量约为50mg/kg，女性约为35mg/kg，新生儿约为75mg/kg。总铁量中约64% 用于合成血红蛋白，32% 以铁蛋白及含铁血黄素形式贮存于骨髓、肝和脾内，3.2% 合成肌红蛋白；<1% 存在于含铁酶内和以运转铁的形式存在于血浆中。

2. 铁的来源　铁的来源主要有二：

（1）外源性铁：主要来自食物，占人体铁摄入量的1/3；分为血红素铁和非血红素铁，前者吸收率高于后者。动物性食物含铁量高且为血红素铁，吸收率达10%~25%；母乳与牛乳含铁量均低，但母乳的铁吸收率比牛乳高2~3倍。植物性食物中的铁是非血红素铁，吸收率为1.7%~7.9%。

（2）内源性铁：体内红细胞衰老或破坏所释放的血红蛋白铁占人体铁摄入量的2/3，几乎全部被再利用。

3. 铁的吸收和运转　食物中的铁主要以 Fe^{2+} 的形式在十二指肠和空肠上段被吸收。进入肠黏膜细胞的 Fe^{2+} 被氧化成 Fe^{3+}，一部分与细胞内的去铁蛋白（apoferritin）结合形成铁蛋白（ferritin），暂时保存在肠黏膜细胞中；另一部分与细胞浆中载体蛋白结合后移出胞外进入血液，与血浆中的转铁蛋白（transferrin，Tf）结合，随血液循环将铁运送到需铁和贮铁组织，供给机体利用，红细胞破坏后释放出的铁也同样通过与Tf结合运送到骨髓等组织，被利用或贮存。

肠黏膜细胞调节铁的吸收，这种调节作用又通过体内贮存铁和转铁蛋白受体（TfR）来调控。当体内贮存铁充足或造血功能减退时，转铁蛋白受体（TfR）与铁复合物合成减少，铁蛋白合成增加，肠黏膜细胞内的铁大部分以铁蛋白形式贮存，随肠黏膜细胞的自然脱落而被排出体外，因而吸收减少；当体内缺铁或造血功能增强时，TfR合成增加，铁蛋白合成减少，肠黏膜细胞内的TfR-铁复合物进入血流，铁的吸收增加。

肠腔内一些因素也影响铁的吸收。维生素C、稀盐酸、果糖、氨基酸等还原物质等使 Fe^{3+} 变成 Fe^{2+}，有利于铁的吸收；磷酸、草酸等可与铁形成不溶性铁酸盐，难于吸收；植物纤维、茶、咖啡、蛋、牛奶、抗酸药物等可抑制铁的吸收。

正常情况下，血浆中的转铁蛋白仅1/3与铁结合，此结合的铁称为血清铁（serum iron，SI）；其余2/3的转铁蛋白仍具有与铁结合的能力，在体外加入一定量的铁可使其达到饱和状态，所加的铁量即为未饱和铁结合力。血清铁与未饱和铁结合力之和称为血清总铁结合力（total iron binding capacity，TIBC）。血清铁在总铁结合力中所占的百分比称为转铁蛋白饱和度（transferrin saturation，TS）。

4. 铁的利用与储存　铁到达骨髓造血组织后即进入幼红细胞，在线粒体中与原卟啉结合形成血红素，血红素与珠蛋白结合形成血红蛋白。此外，铁参与肌红蛋白和某些酶（如细胞色素C、单胺氧化酶、核糖核酸还原酶、琥珀酸脱氢酶等）的合成。在体内未被利用的铁以铁蛋白及含铁血黄素的形式贮存。在机体需要铁时，这两种铁均可被利用，通过还原酶的作用，使铁蛋白中的 Fe^{2+} 释放，然后被氧化酶氧化成 Fe^{3+}，与转铁蛋白结合后被转运到需铁的组织。

5. 铁的排泄　正常情况下每日仅有极少量的铁排出体外。小儿每日排出量约为15μg/kg，约2/3随脱落的肠黏膜细胞、红细胞、胆汁由肠道排出，其他经肾脏和汗腺排出，表皮细胞脱落也

笔记

失去极微量的铁。

6. 铁的需要量 小儿由于生长发育的需要，每日需摄入的铁量相对较成人为多。成熟儿自生后4个月至3岁每天约需铁1mg/kg；早产儿需铁较多，约达2mg/kg；各年龄小儿每天摄入总量不宜超过15mg。

7. 胎儿和儿童期铁代谢特点

（1）胎儿期铁代谢特点：胎儿通过胎盘从母体获得铁，以孕后期3个月获得铁量最多，平均每日约4mg。故足月儿从母体所获得的铁足够其生后4~5个月内的需要；未成熟儿从母体获得的铁较少，容易发生缺铁。当孕母严重缺铁，由于母体TfR的代偿性增加和胎盘摄铁能力的下降，可影响胎儿获取铁。

（2）婴幼儿期铁代谢的特点：足月新生儿体内总铁约75mg/kg，其中25%为贮存铁。生后由于"生理性溶血"释放的铁较多，随后是"生理性贫血"期造血相对较低下，加之从母体获得的铁一般能满足4个月的需要，故婴儿早期不易发生缺铁。但早产儿从母体获得铁少，且生长发育更迅速，可较早发生缺铁。约4月龄以后，从母体获得的铁逐渐耗尽，加上此期生长发育迅速，造血活跃，因此对膳食铁的需要增加，而婴儿主食人乳和牛乳的铁含量均低，不能满足机体的需要，贮存铁耗竭后即发生缺铁，故6个月至2岁的小儿缺铁性贫血发生率高。

（3）儿童期和青春期铁代谢特点：儿童期一般较少缺铁，此期缺铁的主要原因是偏食，使摄取的铁不足，或是食物搭配不合理，使铁的吸收受抑制；肠道慢性失血也是此期缺铁的原因。青春期由于生长发育迅速，对铁的需要量增加，初潮以后少女如月经过多造成铁的丢失也是此期缺铁的原因。

【病因】

1. 先天储铁不足 胎儿从母体获得的铁以妊娠最后3个月最多，故早产、双胎或多胎、胎儿失血和孕母严重缺铁等均可使胎儿储铁减少。

2. 铁摄入量不足 这是缺铁性贫血的主要原因。人乳、牛乳、谷物中含铁量均低，如不及时添加含铁较多的辅食，容易发生缺铁性贫血。

3. 生长发育因素 婴儿期生长发育较快，5个月时和1岁时体重分别为出生时的2倍和3倍；随着体重增加，血容量也增加较快，1岁时血液循环中的血红蛋白增加2倍；未成熟儿的体重及血红蛋白增加倍数更高；如不及时添加含铁丰富的食物，则易致缺铁。

4. 铁的吸收障碍 食物搭配不合理可影响铁的吸收。慢性腹泻不仅铁的吸收不良，而且铁的排泄也增加。

5. 铁的丢失过多 正常婴儿每天排泄铁量相比成人多。每1ml血约含铁0.5mg，长期慢性失血可致缺铁，如肠息肉、梅克尔憩室、膈疝、钩虫病等可致慢性失血，用不经加热处理的鲜牛奶喂养的婴儿可因对牛奶过敏而致肠出血（每天失血约0.7ml）。

【发病机制】

1. 缺铁对血液系统的影响 铁是合成血红蛋白的原料，缺铁时血红素生成不足，进而血红蛋白合成减少，导致新生的红细胞内血红蛋白含量不足，细胞浆减少，细胞变小；而缺铁对细胞的分裂、增殖影响较小，故红细胞数量减少程度不如血红蛋白明显，从而形成小细胞低色素性贫血。缺铁通常经过以下3个阶段才发生贫血：①铁减少期（iron depletion，ID）：此阶段体内贮存铁已减少，但供红细胞合成血红蛋白的铁尚未减少；②红细胞生成缺铁期（iron deficient erythropoiesis，IDE）：此期贮存铁进一步耗竭，红细胞生成所需的铁亦不足，但循环中血红蛋白的量尚未减少；③缺铁性贫血期（iron deficiency anemia，IDA）：此期出现小细胞低色素性贫血，还有一些非造血系统的症状。

2. 缺铁对其他系统的影响 缺铁可影响肌红蛋白的合成，并可使多种含铁酶（如细胞色素C、单胺氧化酶、核糖核苷酸还原酶、琥珀酸脱氢酶等）的活性减低。由于这些含铁酶与生物氧化、

笔记

组织呼吸、神经介质分解与合成有关，故铁缺乏时造成细胞功能紊乱，尤其是单胺氧化酶的活性降低，造成重要的神经介质，如5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺发生明显变化，不能正常发挥功能，因而产生一些非造血系统的表现，如体力减弱、易疲劳、表情淡漠、注意力难于集中、注意力减退和智力减低等。缺铁还可引起组织器官的异常，如口腔黏膜异常角化、舌炎、胃酸分泌减少、脂肪吸收不良和反甲等。此外，缺铁还可引起细胞免疫功能降低，易患感染性疾病。

【临床表现】

任何年龄均可发病，以6个月至2岁最多见。发病缓慢，其临床表现随病情轻重而有所不同。

1. 一般表现　皮肤黏膜逐渐苍白，以唇、口腔黏膜及甲床较明显，易疲乏，不爱活动。年长儿可诉头晕、眼前发黑、耳鸣等。

2. 髓外造血表现　由于髓外造血，肝、脾可轻度肿大；年龄越小，病程越久，贫血越重，肝脾肿大越明显。

3. 非造血系统症状

(1) 消化系统症状：食欲减退，少数有异食癖（如嗜食泥土、墙皮、煤渣等）；可有呕吐、腹泻；可出现口腔炎、舌炎或舌乳头萎缩；重者可出现萎缩性胃炎或吸收不良综合征。

(2) 神经系统症状：表现为烦躁不安或萎靡不振、精神不集中、记忆力减退，智力多数低于同龄儿。

(3) 心血管系统症状：明显贫血时心率增快，严重者心脏扩大，甚至发生心力衰竭。

(4) 其他：因细胞免疫功能降低，常合并感染。可因上皮组织异常而出现反甲。

【实验室检查】

1. 外周血象　血红蛋白降低比红细胞数减少明显，呈小细胞低色素性贫血。外周血涂片可见红细胞大小不等，以小细胞为多，中央淡染区扩大。平均红细胞容积（MCV）<80fl，平均红细胞血红蛋白量（MCH）<26pg，平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）<0.31。网织红细胞数正常或轻度减少。白细胞、血小板一般无改变。

2. 骨髓象　呈增生活跃，以中、晚幼红细胞增生为主。各期红细胞均较小，胞浆少，染色偏蓝，显示胞浆成熟程度落后于胞核。粒细胞和巨核细胞系一般无明显异常。

3. 有关铁代谢的检查

(1) 血清铁蛋白（serum ferritin，SF）：可较敏感地反映体内贮存铁的情况，因而是诊断缺铁铁减少期（ID期）的敏感指标。其放射免疫法测定的正常值：<3个月婴儿为194~238μg/L，3个月后为18~91μg/L；<12μg/L，提示缺铁。由于感染、肿瘤、肝脏和心脏疾病时SF明显升高，故当缺铁合并这些疾病时其SF值可不降低，此时测定红细胞内碱性铁蛋白有助诊断。

(2) 红细胞游离原卟啉（free erythrocyte protoporphyrin，FEP）：红细胞内缺铁时FEP不能完全与铁结合成血红素，血红素减少又反馈性地使FEP合成增多，未被利用的FEP在红细胞内堆积，导致FEP值增高，当FEP>0.9μmol/L（500μg/dl）即提示细胞内缺铁。如SF值降低、FEP升高而未出现贫血，这是缺铁红细胞生成缺铁期（IDE期）的典型表现。FEP增高还见于铅中毒、慢性炎症和先天性原卟啉增多症。

(3) 血清铁（SI）、总铁结合力（TIBC）和转铁蛋白饱和度（TS）：这3项检查反映血浆中的铁含量，通常在缺铁性贫血期（IDA期）才出现异常：即SI和TS降低，TIBC升高。SI正常值为12.8~31.3μmol/L（75~175μg/dl），<9.0~10.7μmol/L（50~60μg/dl）有意义，但其生理变异大，并且在感染、恶性肿瘤、类风湿关节炎等疾病时也可降低。TIBC>62.7μmol/L（350μg/dl）有意义；其生理变异较小，在病毒性肝炎时可增高。TS<15%有诊断意义。

4. 骨髓可染铁　骨髓涂片用普鲁士蓝染色镜检，细胞外铁减少。观察红细胞内铁粒细胞数，如<15%，提示贮存铁减少（细胞内铁减少），这是一项反映体内贮存铁的敏感而可靠的指标。

笔记

【诊断】

根据病史,特别是喂养史、临床表现和血象特点,一般可作出初步诊断。进一步进行有关铁代谢的生化检查有确诊意义。必要时可进行骨髓检查。用铁剂治疗有效可证实诊断。

地中海贫血、异常血红蛋白病、维生素 B_6 缺乏性贫血、铁粒幼红细胞性贫血和铅中毒等亦表现为小细胞低色素性贫血,应根据各病临床特点和实验室检查特征加以鉴别。

【治疗】

主要原则为去除病因和补充铁剂。

1. 一般治疗　加强护理,保证充足睡眠;避免感染,如伴有感染者应积极控制感染;重度贫血者注意保护心脏功能。根据患儿消化能力,适当增加含铁质丰富的食物,注意饮食的合理搭配,以增加铁的吸收。

2. 去除病因　对饮食不当者应纠正不合理的饮食习惯和食物组成,有偏食习惯者应予纠正。如有慢性失血性疾病,如钩虫病、肠道畸形等,应予及时治疗。

3. 铁剂治疗

(1) 口服铁剂:铁剂是治疗缺铁性贫血的特效药,若无特殊原因,应采用口服法给药;二价铁盐容易吸收,故临床均选用二价铁盐制剂。常用的口服铁剂有硫酸亚铁(含元素铁 20%)、富马酸亚铁(含元素铁 33%)、葡萄糖酸亚铁(含元素铁 12%)、琥珀酸亚铁(含元素铁 35%)等,口服铁剂的剂量为元素铁每日 4~6mg/kg,分 3 次口服,以两餐之间口服为宜;为减少胃肠副反应,可从小剂量开始,如无不良反应,可在 1~2 日内加至足量。近年的研究显示,蛋白琥珀酸铁每天 1 次的临床疗效与传统铁剂每天 3 次相当,但依从性增高。同时服用维生素 C,可增加铁的吸收。牛奶、茶、咖啡及抗酸药等与铁剂同服均可影响铁的吸收。

(2) 注射铁剂:注射铁剂较容易发生不良反应,甚至可发生过敏反应致死,故应慎用。其适应证是:①诊断肯定,但口服铁剂后无治疗反应者;②口服后胃肠反应严重,虽改变制剂种类、剂量及给药时间仍无改善者;③由于胃肠疾病胃肠手术后不能应用口服铁剂或口服铁剂吸收不良者。常用注射铁剂有山梨醇枸橼酸铁复合物,专供肌内注射用;右旋糖酐铁复合物,为氢氧化铁与右旋糖酐铁复合物,可供肌内注射或静脉注射;葡萄糖氧化铁,供静脉注射用。

补给铁剂 12~24 小时后,细胞内含铁酶开始恢复,烦躁等精神症状减轻,食欲增加。网织红细胞于服药 2~3 天后开始上升,5~7 日达高峰,2~3 周后下降至正常。治疗 1~2 周后血红蛋白逐渐上升,通常于治疗 3~4 周达到正常。如 3 周内血红蛋白上升不足 20g/L,应注意寻找原因。如治疗反应满意,血红蛋白恢复正常后再继续服用铁剂 6~8 周,以增加铁贮存。

4. 输红细胞　一般不必输红细胞,输注红细胞的适应证是:①贫血严重,尤其是发生心力衰竭者;②合并感染者;③急需外科手术者。贫血越严重,每次输注量应越少。Hb 在 30g/L 以下者,应采用等量换血方法;Hb 在 30~60g/L 者,每次可输注浓缩红细胞 4~6ml /kg;Hb 在 60g/L 以上者,不必输红细胞。

【预防】

做好卫生宣教工作,使全社会,尤其是家长认识到缺铁对小儿的危害性及做好预防工作的重要性,使之成为儿童保健工作中的重要内容。主要预防措施包括:①提倡母乳喂养,因母乳中铁的吸收利用率较高;②做好喂养指导,无论是母乳或人工喂养的婴儿,均应及时添加含铁丰富且铁吸收率高的辅助食品,如精肉、血、内脏、鱼等,并注意膳食合理搭配,婴儿如以鲜牛乳喂养,必须加热处理以减少牛奶过敏所致肠道失血;③婴幼儿食品(谷类制品、牛奶制品等)应加入适量铁剂加以强化;④对早产儿,尤其是非常低体重的早产儿,宜自 2 个月左右给予铁剂预防。

二、营养性巨幼细胞性贫血

笔记

营养性巨幼细胞性贫血(nutritional megaloblastic anemia)是由于维生素 B_{12} 和(或)叶酸缺乏

所致的一种大细胞性贫血。主要临床特点是贫血、神经精神症状、红细胞的胞体变大、骨髓中出现巨幼红细胞、用维生素 B_{12} 和(或)叶酸治疗有效。

【病因】

1. 摄入量不足　单纯母乳喂养而未及时添加辅食、人工喂养不当及严重偏食的婴幼儿,其饮食中缺乏肉类、动物肝、肾及蔬菜,可致维生素 B_{12} 和叶酸缺乏。羊乳含叶酸量很低,单纯以羊奶喂养者可致叶酸缺乏。

2. 需要量增加　婴儿生长发育较快,对叶酸、维生素 B_{12} 的需要量也增加,严重感染者维生素 B_{12} 的消耗量增加,需要量相应增加。

3. 吸收或代谢障碍　食物中维生素 B_{12} 必须与胃底部壁细胞分泌的糖蛋白结合成复合物才能在末端回肠黏膜吸收,进入血液循环后再与转钴胺素蛋白(transcobalamin,TC)结合,运送到肝脏。慢性腹泻影响叶酸吸收,先天性叶酸代谢障碍(如小肠吸收叶酸缺陷及叶酸转运功能障碍)也可致叶酸缺乏。

【发病机制】

叶酸在叶酸还原酶的还原作用和维生素 B_{12} 的催化作用下变成四氢叶酸,后者是 DNA 合成过程中必需的辅酶。当维生素 B_{12} 或叶酸缺乏,使四氢叶酸减少,导致 DNA 合成减少。幼稚红细胞内的 DNA 合成减少,使其分裂和增殖时间延长,出现细胞核的发育落后于胞浆而血红蛋白的合成不受影响的发育,红细胞的胞体变大,形成巨幼红细胞。由于红细胞生成速度变慢;巨幼红细胞在骨髓内易被破坏;进入血液循环的红细胞寿命也较短,从而出现贫血。

DNA 合成不足也导致粒细胞核成熟障碍,使其胞体增大,出现巨大幼稚粒细胞和中性粒细胞分叶过多现象,而且亦可使巨核细胞的核发育障碍而致巨大血小板。

维生素 B_{12} 能促使脂肪代谢产生的甲基丙二酸转变成琥珀酸而参与三羧酸循环,此作用与神经髓鞘中脂蛋白形成有关,因而能保持中枢和外周髓鞘神经纤维的功能完整性;当其缺乏时,可导致中枢和外周神经髓鞘受损,因而出现神经精神症状。叶酸缺乏主要引起情感改变,偶见深感觉障碍,其机制尚未明了。

维生素 B_{12} 缺乏还可使中性粒细胞和巨噬细胞吞噬细菌后的杀灭细菌作用减弱,使组织、血浆及尿液中甲基丙二酸堆积,后者是结核分枝杆菌细胞壁成分的原料,有利于结核分枝杆菌生长,故维生素 B_{12} 缺乏者易伴结核病。

【临床表现】

以 6 个月至 2 岁多见,起病缓慢。

1. 一般表现　多呈虚胖或颜面轻度水肿,毛发纤细、稀疏、黄色,严重者皮肤有出血点或瘀斑。

2. 贫血表现　皮肤常呈蜡黄色,睑结膜、口唇、指甲等处苍白,偶有轻度黄疸;疲乏无力,常伴肝脾肿大。

3. 神经精神症状　可出现烦躁不安、易怒等症状。维生素 B_{12} 缺乏者表现为表情呆滞、目光发直、对周围反应迟钝、嗜睡、不认亲人、少哭不笑,智力、动作发育落后甚至退步。重症病例可出现不规则性震颤、手足无意识运动,甚至抽搐、感觉异常、共济失调、踝阵挛和 Babinski 征阳性等。叶酸缺乏不发生神经系统症状,但可导致神经精神异常。

4. 消化系统症状　常出现较早,如厌食、恶心、呕吐、腹泻和舌炎等。

【实验室检查】

1. 外周血象　呈大细胞性贫血,MCV>94fl,MCH>32pg。血涂片可见红细胞大小不等,以大细胞为多,易见嗜多色性和嗜碱点彩红细胞,可见巨幼变的有核红细胞,中性粒细胞呈分叶过多现象。网织红细胞、白细胞、血小板计数常减少。

2. 骨髓象　增生明显活跃,以红系增生为主,粒系、红系均出现巨幼变,表现为胞体变大、核

笔记

染色质粗而松、副染色质明显。中性粒细胞的胞浆空泡形成，核分叶过多。巨核细胞的核有过度分叶现象，巨大血小板。

3. 血清维生素 B_{12} 和叶酸测定 血清维生素 B_{12} 正常值为 200~800ng/L，<100ng/L 为缺乏。血清叶酸水平正常值为 5~6μg/L，<3μg/L 为缺乏。

【诊断】

根据临床表现、血象和骨髓象可诊断为巨幼细胞性贫血。在此基础上，如神经精神症状明显，则考虑为维生素 B_{12} 缺乏所致。有条件时测定血清维生素 B_{12} 或叶酸水平可进一步协助确诊。

【治疗】

1. 一般治疗 注意营养，及时添加辅食；加强护理，防止感染。

2. 去除病因 对引起维生素 B_{12} 和叶酸缺乏的原因应予去除。

3. 维生素 B_{12} 和叶酸治疗 有神经精神症状者，应以维生素 B_{12} 治疗为主，如单用叶酸反而有加重症状的可能。维生素 B_{12} 500~1000μg 一次肌内注射；或每次肌内注射 100μg，每周 2~3 次，连用数周，直至临床症状好转，血象恢复正常为止；当有神经系统受累表现时，可予每日 1mg，连续肌内注射 2 周以上；由于维生素 B_{12} 吸收缺陷所致的患者，每月肌内注射 1mg，长期应用。用维生素 B_{12} 治疗后 6~7 小时骨髓内巨幼红细胞可转为正常幼红细胞；一般精神症状 2~4 天后好转；网织红细胞 2~4 天开始增加，6~7 天达高峰，2 周后降至正常；神经精神症状恢复较慢。

叶酸口服剂量为 5mg，每日 3 次，连续数周至临床症状好转、血象恢复正常为止。同时口服维生素 C 有助于叶酸的吸收。服叶酸 1~2 天后食欲好转，骨髓中巨幼红细胞转为正常；2~4 天网织红细胞增加，4~7 天达高峰；2~6 周红细胞和血红蛋白恢复正常。因使用抗叶酸代谢药物而致病者，可用亚叶酸钙（calc leucovorin）治疗。先天性叶酸吸收障碍者，口服叶酸剂量应增至每日 15~50mg 才有效。

治疗初期，由于大量新生红细胞，使细胞外钾转移至细胞内，可引起低血钾，甚至发生低血钾性婴儿猝死，应预防性补钾。

【预防】

改善哺乳母亲的营养，婴儿应及时添加辅食，注意饮食均衡，及时治疗肠道疾病，注意合理应用抗叶酸代谢药物。

第四节 溶血性贫血

溶血性贫血（hemolytic anemia）是多种病因引起红细胞寿命缩短或过早破坏，且超过了骨髓代偿造红细胞能力的一组疾病。

正常红细胞寿命为 120 天左右，每天约 1% 的衰老红细胞在脾脏清除，同时，相当量的新生红细胞从骨髓中释放进入血液循环，当红细胞破坏的速度过快和（或）量大于骨髓的代偿能力，即发生本综合征。

一、遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症（hereditary spherocytosis，HS）是红细胞膜先天性缺陷的溶血性贫血，以不同程度的贫血、反复出现黄疸、脾肿大、球形红细胞增多及红细胞渗透脆性增加为特征。

【病因和发病机制】

本病大多数为常染色体显性遗传，少数为常染色体隐性遗传。正常红细胞膜由双层脂质和膜蛋白组成。本病由于调控红细胞膜蛋白的基因突变，造成膜骨架蛋白（膜收缩蛋白、锚蛋白）单独或联合缺陷。缺陷造成红细胞的病理生理改变：①红细胞膜双层脂质不稳定，以出芽形式形成囊状而丢失，使红细胞表面积减少，表面积与体积比值下降，红细胞变成球形；②红细胞膜

笔记

阳离子通透性增加，钠和水进入胞内而钾透出胞外，为了维持红细胞内外钠离子平衡，钠泵作用加强致 ATP 缺乏，钙 -ATP 酶受抑，致细胞内钙离子浓度升高并沉积在红细胞膜上；③红细胞膜蛋白磷酸化功能下降，过氧化物酶增加，与膜结合的血红蛋白增加，导致红细胞变形性下降。球形红细胞的细胞膜变形性和柔韧性减弱，少量水分进入胞内即易胀破而溶血，红细胞通过脾时易被破坏而溶解，发生血管外溶血。

【临床表现】

贫血、黄疸、脾肿大是本病的三大特征，而且在慢性溶血性贫血的过程中易出现急性溶血发作。发病年龄越小，症状越重。新生儿期起病者出现急性溶血性贫血和高胆红素血症；婴儿和儿童患者贫血的程度差异较大，大多为轻至中度贫血。黄疸可见于大部分患者，多为轻度，呈间歇性。几乎所有患者均有脾肿大，且随年龄增长而逐渐显著，溶血危象时肿大明显。肝脏多为轻度肿大。未行脾切除的年长儿可并发色素性胆石症，10 岁以下发生率为 5%，发现胆结石最小年龄为 4~5 岁。长期贫血可因骨髓代偿造血而致骨骼改变，但程度一般较地中海贫血轻。偶见踝部溃疡。

在慢性病程中，常因感染、劳累或情绪紧张等因素诱发"溶血危象"：贫血和黄疸突然加重，伴有发热、寒战、呕吐，脾肿大显著并有疼痛。也可出现"再生障碍危象"：表现为以红系造血受抑为主的骨髓造血功能暂时性抑制，出现严重贫血，可有不同程度的白细胞和血小板减少。后者与微小病毒（parvovirus）B_{19} 感染有关，呈自限性过程，持续数天或 1~2 周缓解。

【实验室检查】

1. 外周血象　贫血多为轻至中度，发生危象时可呈重度；网织红细胞升高；MCV 和 MCH 多正常，MCHC 可增加；白细胞及血小板多正常。外周血涂片可见胞体小、染色深、中心浅染区消失的球形红细胞增多，是本病的特征，约占红细胞数的 0.2~0.4。仅少数患者球形红细胞数量少或红细胞形态改变不明显。

2. 红细胞渗透脆性试验　大多数病例红细胞渗透脆性增加，0.5%~0.75% 盐水开始溶血，0.40% 完全溶血。24 小时孵育脆性试验则 100% 病例阳性。

3. 其他　溶血的证据，如血清非结合胆红素和游离血红蛋白增高，结合珠蛋白降低，尿中尿胆原增加。红细胞自身溶血试验阳性，加入葡萄糖或 ATP 可以纠正。骨髓象示红细胞系统明显增生，但有核红细胞形态无异常。酸化甘油试验阳性。采用十二磺酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳或放射免疫法测定膜蛋白含量有助于判断膜蛋白的缺陷。分子生物学方法可确定基因突变位点。

【诊断和鉴别诊断】

根据贫血、黄疸、脾肿大等临床表现，球形红细胞增多，红细胞渗透脆性增加或孵育后红细胞渗透脆性试验增加即可作出初步诊断；并应行家族调查，阳性家族史即可确诊。须注意当本病合并缺铁时，红细胞渗透脆性可能正常。自身免疫性溶血患者既有溶血的表现，球形红细胞亦明显增多，易与本病混淆，Coombs 试验阳性，肾上腺皮质激素治疗有效等可资鉴别。轻型 HS 溶血发作时可误诊为黄疸型肝炎，应注意鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗　注意防治感染，避免劳累和情绪紧张。适当补充叶酸。

2. 防治高胆红素血症　见于新生儿发病者（参阅第七章第九节）。

3. 输注红细胞　贫血轻者无须输红细胞，重度贫血或发生溶血危象时应输红细胞。发生再生障碍危象时除输红细胞外，必要时输血小板。

4. 脾切除　脾切除对常染色体显性遗传性疾病患者有显著疗效，术后黄疸消失、贫血纠正，不再发生溶血危象和再生障碍危象，红细胞寿命延长，但不能根除先天缺陷。手术应于 5 岁以后进行，因过早切脾可降低机体的免疫功能，易发生严重感染。若反复再生障碍危象或重度溶血性贫血致生长发育迟缓，则手术年龄可提早。切脾时注意有无副脾，如有应同时切除。为防

笔记

止术后感染，应在术前1~2周注射多价肺炎球菌疫苗，术后应用长效青霉素预防治疗1年。脾切除术后血小板数于短期内升高，如>800×10^9/L，应予抗血小板凝集药物，如双嘧达莫等。

二、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏症是一种伴性不完全显性红细胞酶缺陷病。本病分布遍及世界各地，估计全世界有2亿以上的人患有G-6-PD缺乏症。但各地区、各民族间的发病率差异很大。高发地区为地中海沿岸国家、东印度、菲律宾、巴西和古巴等。在我国，此病主要见于长江流域及其以南各省，以云南、海南、广东、广西、福建、四川、江西、贵州等省（自治区）的发病率较高，北方地区较为少见。

【病因】

本病是由于G-6-PD的基因突变所致。G-6-PD基因定位于X染色体长臂2区8带（Xq28），全长约18.5kb，含13个外显子，编码515个氨基酸。男性半合子和女性纯合子均表现为G-6-PD显著缺乏；女性杂合子发病与否取决于其G-6-PD缺乏的细胞数量在细胞群中所占的比例，在临床上有不同的表现度，故称为不完全显性。

迄今，G-6-PD基因的突变已达122种以上；中国人（含海外华裔）的G-6-PD基因突变型即有17种，其中最常见的是nt1376G→T（占57.6%）、nt1388G→A（占14.9%），其他突变有nt95A→G、nt493A→G、nt1024G→T等。同一地区的不同民族其基因突变型相似，而分布在不同地区的同一民族其基因突变型则差异很大。

【发病机制】

本病发生溶血的机制尚未完全明了，目前认为服用氧化性药物（如伯氨喹）诱发溶血的机制为：G-6-PD在磷酸戊糖旁路中是6-磷酸葡萄糖（G-6-P）转变为6-磷酸葡萄糖酸（G-6-PG）反应中必需的酶。G-6-PD缺乏时，使还原型三磷酸吡啶核苷（NADPH）减少，不能维持生理浓度的还原型谷胱甘肽（GSH），从而使红细胞膜蛋白和酶蛋白中的巯基遭受氧化，破坏了红细胞膜的完整性。NADPH减少后，使高铁血红蛋白（MH b）不能转变为氧合血红蛋白，MHb增加致红细胞内不可溶性变性珠蛋白小体（Heinz body）形成明显增加，红细胞膜变硬，通过脾脏时被破坏，导致溶血。新生的红细胞G-6-PD活性较高，对氧化性药物有较强的“抵抗性”，当衰老红细胞酶活性过低而被破坏后，新生红细胞即代偿性增加，故不再发生溶血，呈“自限性”。蚕豆诱发溶血的机制未明，蚕豆浸液中含有多巴、多巴胺、蚕豆嘧啶类、异脲咪等类似氧化剂的物质，可能与蚕豆病的发病有关，但很多G-6-PD缺乏者在进食蚕豆后并不一定发病，故认为还有其他因素参与，尚待进一步研究。

【临床表现】

根据诱发溶血的不同原因，可分为以下5种临床类型。

1. 伯氨喹型药物性溶血性贫血 是由于服用某些具有氧化特性的药物而引起的急性溶血。此类药物包括：抗疟药（伯氨喹、奎宁等）、解热镇痛药（阿司匹林、安替比林等）、硝基呋喃类、磺胺类、砜类、萘苯胺、大剂量维生素K、丙磺舒、川莲、腊梅花等。常于服药后1~3天出现急性血管内溶血。有头晕、厌食、恶心、呕吐、疲乏等症状，继而出现黄疸、血红蛋白尿，溶血严重者可出现少尿、无尿、酸中毒和急性肾衰竭。溶血过程呈自限性是本病的重要特点，轻症的溶血持续1~2天或1周左右临床症状逐渐改善而自愈。

2. 蚕豆病 常见于<10岁的小儿，男孩多见，常在蚕豆成熟季节流行，进食蚕豆或蚕豆制品（如粉丝）均可致病，母亲食蚕豆后哺乳可使婴儿发病。通常于进食蚕豆或其制品后24~48小时内发病，表现为急性血管内溶血，其临床表现与伯氨喹型药物性溶血性贫血相似。

3. 新生儿黄疸 在G-6-PD缺乏症高发地区，由G-6-PD缺乏引起的新生儿黄疸并不少见。感染、病理产、缺氧、给新生儿哺乳的母亲服用氧化剂药物，或新生儿穿戴有樟脑丸气味的衣服

笔记

等均可诱发溶血，但也有不少病例无诱因可查。黄疸大多于出生 2~4 天后达高峰，半数患儿可有肝脾肿大，贫血大多数为轻度或中度，重者可致胆红素脑病。

4. 感染诱发的溶血　细菌、病毒感染可诱发 G-6-PD 缺乏者发生溶血，一般于感染后几天之内突然发生溶血，程度大多较轻，黄疸多不显著。

5. 先天性非球形细胞性溶血性贫血（CNSHA）　在无诱因的情况下出现慢性溶血，常于婴儿期发病，表现为贫血、黄疸、脾肿大；可因感染或服药而诱发急性溶血。约有半数病例在新生儿期以高胆红素血症起病。

【实验室检查】

1. 红细胞 G-6-PD 缺乏的筛选试验　常用 3 种方法：

(1) 高铁血红蛋白还原试验：正常还原率 >0.75；中间型为 0.74~0.31；显著缺乏者 <0.30。此试验可出现假阳性或假阴性，故应配合其他有关实验室检查。

(2) 荧光斑点试验：正常 10 分钟内出现荧光；中间型者 10~30 分钟出现荧光；严重缺乏者 30 分钟仍不出现荧光。本试验敏感性和特异性均较高。

(3) 硝基四氮唑蓝（NBT）纸片法：正常滤纸片呈紫蓝色，中间型呈淡蓝色，显著缺乏者呈红色。

2. 红细胞 G-6-PD 活性测定　这是特异性的直接诊断方法，正常值随测定方法而不同：

(1) 世界卫生组织（WHO）推荐的 Zinkham 法为 (12.1 ± 2.09) IU/gHb。

(2) 国际血液学标准化委员会（SICSH）推荐的 Clock 与 Mclean 法为 (8.34 ± 1.59) IU/gHb。

(3) NBT 定量法为 13.1~30.0BNT 单位。

(4) 近年开展 G-6-PD/6-PGD 比值测定，可进一步提高杂合子的检出率，正常值为成人 1.0~1.67，脐带血 1.1~2.3，低于此值为 G-6-PD 缺乏。

3. 变性珠蛋白小体生成试验　在溶血时阳性细胞 >0.05；溶血停止时呈阴性。不稳定血红蛋白病患者此试验亦可为阳性。

【诊断】

阳性家族史或过去病史均有助于临床诊断。病史中有急性溶血特征，并有食蚕豆或服药物史，或新生儿黄疸，或自幼即出现原因未明的慢性溶血者，均应考虑本病。结合实验室检查即可确诊。

【治疗】

对急性溶血者，应去除诱因。在溶血期应供给足够水分，注意纠正电解质失衡，口服碳酸氢钠，使尿液保持碱性，以防止血红蛋白在肾小管内沉积。贫血较轻者不需要输血，去除诱因后溶血大多于 1 周内自行停止。严重贫血时，可输 G-6-PD 正常的红细胞。应密切注意肾功能，如出现肾衰竭，应及时采取有效措施。

新生儿黄疸可用蓝光治疗，个别严重者应考虑换血疗法，以防止胆红素脑病的发生。

【预防】

在 G-6-PD 缺陷高发地区，应进行群体 G-6-PD 缺乏症的普查；已知为 G-6-PD 缺乏者应避免进食蚕豆及其制品，忌服有氧化作用的药物，并加强对各种感染的预防。

三、地中海贫血

地中海贫血又称海洋性贫血（thalassemia）、珠蛋白生成障碍性贫血，是遗传性溶血性贫血的一组疾病。其共同特点是珠蛋白基因的缺陷使一种或几种珠蛋白肽链合成减少或不能合成，导致血红蛋白的组成成分改变。本组疾病的临床症状轻重不一。

本病以地中海沿岸国家和东南亚各国多见，我国长江以南各省均有报道，以广东、广西、海南、四川、重庆等省、自治区、直辖市发病率较高，在北方较为少见。

笔记

【病因和发病机制】

正常人血红蛋白(Hb)中的珠蛋白含4种肽链，即α、β、γ和δ。根据珠蛋白肽链组合的不同，形成3种血红蛋白，即HbA(α2β2)、HbA_2(α2δ2)和HbF(α2γ2)。当遗传缺陷时，珠蛋白基因功能障碍，珠蛋白肽链合成障碍，从而出现慢性溶血性贫血。根据肽链合成障碍的不同，分别称为α、β、δβ和δ等地中海贫血。其中以α和β地中海贫血较常见。

1. β地中海贫血 人类β珠蛋白基因簇位于第11号染色体短臂1区2节(11p1.2)。β地中海贫血的病因主要是该基因的点突变，少数为基因缺失。基因缺失和有些点突变可致β链的生成完全受抑制，称为$β^0$地中海贫血；有些点突变或缺失使β链的生成部分受抑制，则称为$β^+$地中海贫血。染色体上的两个等位基因突变点相同者称为纯合子；同源染色体上只有一个突变点者称为杂合子；等位基因的突变点不同者称为双重杂合子。

重型β地中海贫血是纯合子或双重杂合子状态。因β链生成完全或明显受到抑制，以致含有β链的HbA合成减少或消失，而多余的α链与γ链结合而成为HbF($α_2γ_2$)，使HbF明显增加。由于HbF的氧亲和力高，致患者组织缺氧。过剩的α链沉积于幼红细胞和红细胞中，形成α链包涵体附着于红细胞膜上，使其变僵硬，在骨髓内大多被破坏而导致"无效造血"。部分含有包涵体的红细胞虽能成熟并被释放至外周血，但当它们通过微循环时就容易被破坏；这种包涵体还影响红细胞膜的通透性，从而导致红细胞寿命缩短。所以，患儿在临床上呈慢性溶血性贫血。贫血和缺氧刺激红细胞生成素的分泌量增加，促使骨髓增加造血，因而引起骨骼的改变。贫血使肠道对铁的吸收增加，加上在治疗过程中的反复输血，使铁在组织中大量贮存，导致含铁血黄素沉着症。

轻型β地中海贫血是杂合子状态，β链的合成仅轻度减少，故其病理生理改变极轻微。中间型β地中海贫血是双重杂合子和某些地中海贫血变异型的纯合子或双重杂合子状态，其病理生理改变介于重型和轻型之间。

2. α地中海贫血 人类α珠蛋白基因簇位于第16号染色体短臂末端(16p13.3)。每条染色体各有2个α珠蛋白基因，一对染色体共有4个α珠蛋白基因。大多数α地中海贫血是由于α珠蛋白基因缺失所致，少数由基因点突变所致。若仅是一条染色体上的一个α基因缺失或缺陷，则α链的合成部分受抑制，称为$α^+$地中海贫血；若每一条染色体上的2个α基因均缺失或缺陷，则无α链合成，称为$α^0$地中海贫血。

重型α地中海贫血是$α^0$地中海贫血的纯合子状态，其4个α珠蛋白基因均缺失或缺陷，以致完全无α链生成，因而含有α链的HbA、HbA_2和HbF的合成均减少。患者在胎儿期即发生大量γ链合成γ4(Hb Bart)。Hb Bart对氧的亲和力极高，造成组织缺氧而引起胎儿水肿综合征。中间型α地中海贫血是$α^0$和$α^+$地中海贫血的双重杂合子状态，是由3个α珠蛋白基因缺失或缺陷所致，患者仅能合成少量α链，其多余的β链即合成HbH(β4)。HbH对氧亲和力较高，又是一种不稳定的血红蛋白，容易在红细胞内变性沉淀而形成包涵体，造成红细胞膜僵硬而使红细胞寿命缩短。

轻型α地中海贫血是$α^+$地中海贫血纯合子或$α^0$地中海贫血杂合子状态，它仅有2个α珠蛋白基因缺失或缺陷，故有相当数量的α链合成，病理生理改变轻微。静止型α地中海贫血是$α^+$地中海贫血杂合子状态，它仅有一个α基因缺失或缺陷，α链的合成略为减少，病理生理改变非常轻微。

【临床表现和实验室检查】

1. β地中海贫血 根据病情轻重的不同，分为以下3型。

(1)重型：又称Cooley贫血。患儿出生时无症状，至3~12个月开始发病，呈慢性进行性贫血，面色苍白，肝脾肿大，发育不良，常有轻度黄疸，症状随年龄增长而日益明显。常需每4周左右输红细胞以纠正严重贫血。若长期中度或以上贫血者，由于骨髓代偿性增生，将导致骨骼变大、

笔记

髓腔增宽，先发生于掌骨，以后为长骨和肋骨；1 岁后颅骨改变明显，表现为头颅变大、额部隆起、颧高、鼻梁塌陷、两眼距增宽，形成地中海贫血特殊面容。患儿常并发支气管炎或肺炎。本病如不输红细胞以纠正严重贫血，多于 5 岁前死亡。若只纠正贫血，不进行铁螯合治疗，易并发含铁血黄素沉着症：过多的铁沉着于心肌和其他脏器，如肝、胰腺、脑垂体等而引起该脏器损害，其中最严重的是心力衰竭，它是贫血和铁沉着造成心肌损害的结果，是导致患儿死亡的重要原因之一。

实验室检查：外周血象呈小细胞低色素性贫血，红细胞大小不等，中央浅染区扩大，出现异形、靶形、碎片红细胞和有核红细胞、点彩红细胞、嗜多染性红细胞、豪 - 周小体等；网织红细胞正常或增高。骨髓象红系增生明显活跃，以中、晚幼红细胞占多数，成熟红细胞改变与外周血相同。红细胞渗透脆性明显减低。HbF 含量明显增高，大多 >0.40，这是诊断重型 β 地中海贫血的重要依据。颅骨 X 线片可见颅骨内外板变薄，板障增宽，在骨皮质间出现垂直短发样骨刺。

（2）轻型：患者无症状或轻度贫血，脾不大或轻度肿大。病程经过良好，能存活至老年。本病易被忽略，多在重型患者家族调查时被发现。

实验室检查：成熟红细胞有轻度形态改变，红细胞渗透脆性正常或减低，血红蛋白电泳显示 HbA_2 含量增高（0.035~0.060），这是本型的特点。HbF 含量正常。

（3）中间型：多于幼童期出现症状，其临床表现介于轻型和重型之间，中度贫血，脾脏轻度或中度肿大，黄疸可有可无，骨骼改变较轻。

实验室检查：外周血象和骨髓象的改变如重型，红细胞渗透脆性减低，HbF 含量约为 0.40~0.80，HbA_2 含量正常或增高。

2. α 地中海贫血

（1）静止型：患者无症状。红细胞形态正常，出生时脐带血中 Hb Bart 含量为 0.01~0.02，但 3 个月后即消失。

（2）轻型：患者无症状。红细胞形态有轻度改变，如大小不等、中央浅染、异形等；红细胞渗透脆性降低；变性珠蛋白小体阳性；HbA_2 和 HbF 含量正常或稍低。患儿脐血 Hb Bart 含量为 0.034~0.140，于生后 6 个月时完全消失。

（3）中间型：又称血红蛋白 H 病。患儿出生时无明显症状；婴儿期以后逐渐出现贫血、疲乏无力、肝脾肿大、轻度黄疸；年龄较大患者可出现类似重型 β 地中海贫血的特殊面容。合并呼吸道感染或服用氧化性药物、抗疟药物等可诱发急性溶血而加重贫血，甚至发生溶血危象。

实验室检查：外周血象和骨髓象的改变类似重型 β 地中海贫血；红细胞渗透脆性减低；变性珠蛋白小体阳性；HbA_2 及 HbF 含量正常。出生时血液中含有约 0.25 Hb Bart 及少量 HbH；随年龄增长，HbH 逐渐取代 Hb Bart，其含量约为 0.024~0.44。包涵体生成试验阳性。

（4）重型：又称 Hb Bart 胎儿水肿综合征。胎儿常于 30~40 周时流产、死胎或娩出后半小时内死亡，胎儿呈重度贫血、黄疸、水肿、肝脾肿大、腹腔积液、胸腔积液。胎盘巨大且质脆。

实验室检查：外周血成熟红细胞形态改变如重型 β 地中海贫血，有核红细胞和网织红细胞明显增高。血红蛋白中几乎全是 Hb Bart 或同时有少量 HbH，无 HbA、HbA_2 和 HbF。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床特点和实验室检查，结合阳性家族史，一般可作出诊断。有条件时，可进行基因诊断。本病须与下列疾病鉴别。

1. 缺铁性贫血　轻型地中海贫血的临床表现和红细胞的形态改变与缺铁性贫血有相似之处，故易被误诊。但缺铁性贫血常有缺铁诱因，血清铁蛋白含量减低，骨髓外铁粒幼红细胞减少，红细胞游离原卟啉升高，铁剂治疗有效等可资鉴别。对可疑病例可借助血红蛋白碱变性试验和血红蛋白电泳鉴别。

2. 遗传性球形红细胞增多症　见本节遗传性球形红细胞增多症。

笔记

3. 传染性肝炎或肝硬化 因 HbH 病贫血较轻，还伴有肝脾肿大、黄疸，少数病例还可有肝功能损害，故易被误诊为黄疸型肝炎或肝硬化。但通过病史询问、家族调查以及红细胞形态观察、血红蛋白电泳检查即可鉴别。

【治疗】

轻型地中海贫血无须特殊治疗。中间型和重型地中海贫血应采取下列一种或数种方法给予治疗。

1. 一般治疗 注意休息和营养，积极预防感染。适当补充叶酸和维生素 E。

2. 输血和去铁治疗 此法在目前仍是重要的治疗方法之一。

（1）红细胞输注：少量输注法仅适用于中间型 α 和 β 地中海贫血，不主张用于重型 β 地中海贫血。对于重型 β 地中海贫血应从早期开始给予适量的红细胞输注，以使患儿生长发育接近正常和防止骨骼病变。其方法是先 2~4 周内分次输注浓缩红细胞，使患儿血红蛋白含量达 120g/L 左右；然后每隔 4~5 周输注浓缩红细胞 10~15ml/kg，使血红蛋白含量维持在 90~140g/L。但本法容易导致含铁血黄素沉着症，故应同时给予铁螯合剂治疗。

（2）铁螯合剂：除铁治疗是改善重型地中海贫血患者生存质量和延长寿命的主要措施。目前临床上使用的药物有去铁胺（deferoxamine）、去铁酮（deferiprone）和去铁斯若（deferasirox）。通常在规则输注红细胞 1 年或 10~20 单位后进行铁负荷评估，如有铁过载（SF>1000μg /L），则开始应用铁螯合剂。去铁胺每日 25~40mg/kg，每晚 1 次连续皮下注射 12 小时，或加入等渗葡萄糖液中静脉滴注 8~12 小时；每周 5~7 天，长期应用。去铁胺副作用不大，偶见过敏反应，长期使用偶可致白内障和长骨发育障碍，剂量过大可引起视力和听觉减退。维生素 C 与去铁胺联合应用可加强其从尿中排铁的作用，剂量为每天 2~3mg/kg，最大量为 200mg/d。

3. 脾切除 脾切除对血红蛋白 H 病和中间型 β 地中海贫血的疗效较好，对重型 β 地中海贫血效果差。脾切除应在 5~6 岁以后施行并严格掌握适应证。

4. 造血干细胞移植 异基因造血干细胞移植是目前能根治重型 β 地中海贫血的方法。如有 HLA 相配的造血干细胞供者，应作为治疗重型 β 地中海贫血的首选方法。

5. 基因活化治疗 应用化学药物可增加 γ 基因的表达或减少 α 基因的表达，以改善 β 地中海贫血的症状，已用于临床的药物有羟基脲、5- 氮杂胞苷（5-AZC）、阿糖胞苷、白消安、异烟肼等，目前正在探索之中。

【预防】

开展人群普查和遗传咨询、做好婚前指导以避免地中海贫血基因携带者之间联姻，对预防本病有重要意义。采用基因分析法进行产前诊断，可在妊娠早期对重型 β 和 α 地中海贫血胎儿作出诊断并及时终止妊娠，以避免胎儿水肿综合征的发生和重型 β 地中海贫血患者的出生，这是目前预防本病行之有效的方法。

（方建培）

第五节 出血性疾病

一、免疫性血小板减少症

免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP），既往又称特发性血小板减少性紫癜（idiopathic thrombocytopenic purpura），是小儿最常见的出血性疾病。其主要临床特点是皮肤、黏膜自发性出血和束臂试验阳性，血小板减少、出血时间延长和血块收缩不良。

【病因和发病机制】

患儿在发病前常有病毒感染史。目前认为病毒感染不是导致血小板减少的直接原因，而是

笔记

由于病毒感染后使机体产生相应的抗体，这类抗体可与血小板膜发生交叉反应，使血小板受到损伤而被单核 - 巨噬细胞系统清除。此外，病毒感染后，体内形成的抗原 - 抗体复合物可附着于血小板表面，使血小板易被单核 - 巨噬细胞系统吞噬和破坏，使血小板的寿命缩短，导致血小板减少。患者血清中血小板相关抗体（PAIgG）含量多增高。研究证实，辅助性 T 细胞（Th）和细胞毒 T 细胞（CTL）的活化及相关细胞因子紊乱是导致本病慢性化过程的重要原因。现已知道，血小板和巨核细胞有共同抗原性，抗血小板抗体同样作用于骨髓中的巨核细胞，导致巨核细胞成熟障碍，巨核细胞生成和释放均受到严重影响，使血小板进一步减少。

免疫性血小板减少症的发生可以是原发性或其他疾病引起。继发性常见于下列病症：疫苗接种、感染（CMV、Hp、HCV、HIV 等）、抗磷脂综合征、SLE、免疫缺陷病、药物、淋巴增殖性病变、骨髓移植的副作用等。

【临床表现】

本病见于各年龄小儿，以 1~5 岁小儿多见，男女发病数无差异，冬春季发病数较高。新诊断的 ITP 患儿于发病前 1~3 周常有急性病毒感染史，如上呼吸道感染、流行性腮腺炎、水痘、风疹、麻疹、传染性单核细胞增多症等，亦偶见于免疫接种后。大多数患儿发疹前无任何症状，部分可有发热。以自发性皮肤和黏膜出血为突出变现，多为针尖大小的皮内或皮下出血点，或为瘀斑和紫癜，少见皮肤出血斑和血肿。分布不均匀，通常以四肢为多，在易于碰撞的部位更多见。常伴有鼻出血或齿龈出血，胃肠道大出血少见，偶见肉眼血尿。青春期女性患者可有月经过多。少数患者可有结膜下和视网膜出血。颅内出血少见，一旦发生，则预后不良。出血严重者可致贫血，肝脾偶见轻度肿大，淋巴结不肿大。

大约 80%~90% 的患儿于发病后 1~6 个月内痊愈，10%~20% 的患儿呈慢性病程。病死率约为 0.5%~1%，主要致死原因为颅内出血。

【实验室检查】

1. 外周血象　血小板计数 $<100\times10^9/L$，出血轻重与血小板数多少有关，血小板 $<50\times10^9/L$ 时可见自发性出血，$<20\times10^9/L$ 时出血明显，$<10\times10^9/L$ 时出血严重。慢性型者可见血小板大小不等，染色较浅。失血较多时可致贫血，白细胞数正常。出血时间延长，凝血时间正常，血块收缩不良。血清凝血酶原消耗不良。

2. 骨髓象　国外学者不建议常规进行骨髓细胞学检查。国内专家仍充分肯定骨髓检查对于 ITP 的鉴别诊断价值。特别是在临床表现不典型或对治疗反应差时，骨髓检查是非常必要的，有时甚至需多次骨髓穿刺。新诊断的 ITP 和持续性 ITP 骨髓巨核细胞增多或正常。慢性 ITP 巨核细胞显著增多，幼稚巨核浆细胞增多，核分叶减少，核浆发育不平衡，产生血小板的巨核细胞明显减少，其细胞质中有空泡形成、颗粒减少和量少等现象。

3. 血小板抗体测定　主要是 PAIgG 增高，但 PAIgG 增高并非 ITP 的特异性改变，其他免疫性疾病亦可增高。如同时检测 PAIgM 和 PAIgA，以及结合在血小板表面的糖蛋白、血小板内的抗 GPⅡb/Ⅲa 自身抗体和 GPⅠb/Ⅸ自身抗体等可提高临床诊断的敏感性和特异性。

4. 血小板寿命测定　经放射性核素 ^{51}Cr 或 ^{111}In 标记血小板测定其寿命，发现患者血小板存活时间明显缩短，甚至只有数小时（正常为 8~10 天），一般不作为常规检查。

5. 其他　束臂试验阳性，慢性 ITP 患者的血小板黏附和聚集功能可以异常。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史、临床表现和实验室检查即可作出诊断。美国血液学会（ASH，2011）根据临床病程的长短将本症分为 3 型：①新诊断的 ITP（newly diagnosed ITP）：确诊后 <3 个月；②持续性 ITP（persistent ITP）：确诊后 3~12 个月；③慢性 ITP（chronic ITP）：确诊后 >12 个月以上。以上分型不适用于继发性 ITP。ASH 还界定：重型 ITP（severe ITP）：患者发病时需要紧急处理的出血症状或病程中新的出血症状必须应用提升血小板的药物治疗，包括增加原有药物的剂量。难治性 ITP

笔记

(refractory ITP):是指脾脏切除术后仍为重型ITP的患儿。

本症还需与下列疾病相鉴别:

1. 急性白血病 外周血白细胞不增高的急性白血病易与ITP相混淆,通过血涂片和骨髓涂片检查见到白血病细胞即可确诊。

2. 再生障碍性贫血 患者表现为发热、贫血和出血,肝、脾和淋巴结不肿大,与ITP合并贫血者相似。但再生障碍性贫血时贫血较重,外周血白细胞和中性粒细胞减少,骨髓造血功能减低,巨核细胞减少有助于诊断。

3. 过敏性紫癜 为出血性斑丘疹,对称分布,成批出现,多见于下肢和臀部,血小板正常,一般易于鉴别。

4. 继发性血小板减少性紫癜 严重细菌感染和病毒血症均可引起血小板减少。化学药物、脾功能亢进、部分自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮等)、恶性肿瘤侵犯骨髓和某些溶血性贫血等均可导致血小板减少,应注意鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗 对于新诊断ITP病例:①患儿无出血或轻微出血(皮肤出血点或瘀斑)可不考虑血小板计数,处理措施为严密观察;②鼻出血持续15分钟或以上,应根据出血状况选择治疗方法。对于血小板计数稳定在30×10^9/L以上的持续性和慢性病例,要充分考虑激素和免疫抑制剂等治疗给患儿带来的风险。在急性出血期间以住院治疗为宜,尽量减少活动,避免外伤,明显出血时应卧床休息。应积极预防及控制感染,避免服用影响血小板功能的药物(如阿司匹林等)。

2. 糖皮质激素 其主要药理作用是:降低毛细血管通透性;抑制血小板抗体产生;抑制单核-巨噬细胞系统破坏有抗体吸附的血小板。常用泼尼松,剂量为每日1.5~2mg/kg,分3次口服,或者每日4mg/kg,连用4天。出血严重者可用冲击疗法:地塞米松每日0.5~2mg/kg,或甲泼尼龙每日20~30mg/kg,静脉滴注,连用3天,症状缓解后改口服泼尼松。用药至血小板数回升至接近正常水平即可逐渐减量,疗程一般不超过4周。停药后如有复发,可再用泼尼松治疗。

3. 大剂量静脉丙种球蛋白 主要作用是:①封闭巨噬细胞受体,抑制巨噬细胞对血小板的结合与吞噬,从而干扰单核-巨噬细胞系统吞噬血小板的作用;②在血小板上形成保护膜抑制血浆中的IgG或免疫复合物与血小板结合,从而使血小板免受吞噬细胞破坏;③抑制自身免疫反应,使抗血小板抗体减少。单独应用大剂量静脉丙种球蛋白的升血小板效果与糖皮质激素相似,常用剂量为每日0.4~0.5g/kg,连续5天静脉滴注;或每次1g/kg静脉滴注,必要时次日可再用1次;以后每3~4周1次。副作用少,偶有过敏反应。

4. 血小板输注 因患儿血液循环中含有大量抗血小板抗体,输入的血小板很快被破坏,故通常不主张输血小板;只有在发生颅内出血或急性内脏大出血危及生命时才输注血小板,并需同时予以大剂量肾上腺皮质激素,以减少输入血小板被破坏。

5. 抗-D免疫球蛋白(anti-D immunoglobulin) 又称抗Rh球蛋白,其作用机制尚未完全清楚,主要作用是封闭网状内皮细胞的Fc受体。其升高血小板的作用较糖皮质激素和大剂量丙种球蛋白慢,但持续时间长。常用剂量为每日25~50μg/kg,静脉注射,连用5天为1疗程。在Rh^+的非脾切除患儿,单剂量抗D-免疫球蛋白可作为一线治疗。主要副作用是轻度溶血性输血反应和Coombs试验阳性。

6. 脾切除 现多主张采用腹腔镜脾切除术。脾切除有效率约为70%,适用于病程超过1年,血小板持续$<50 \times 10^9$/L(尤其是$<20 \times 10^9$/L),有较严重的出血症状,内科治疗效果不好者,手术宜在6岁以后进行。10岁以内发病的患者,其5年自然缓解机会较大,尽可能不行脾切除。术前必须进行骨髓检查,巨核细胞减少者不宜进行脾切除。术前PAIgG极度增高者,脾切除的疗效亦较差。

笔记

7. 利妥昔单抗（rituximab）　目前主要用于治疗慢性 ITP 和难治性 ITP。剂量为 375mg/m^2，静脉滴注，每周 1 次，共 4 次。一般在首次注射 4~8 周内起效。

8. TPO 和 TPO 受体激动剂　目前主要用于治疗难治性 ITP。重组 TPO，每日 1μg/kg，连用 14 日，不良反应轻微。血小板生成素拟肽（romiplostim），首次应用从 1μg/kg 每周 1 次皮下注射开始，根据血小板计数每周增加 1μg/kg，最大剂量为 10μg/kg。若持续 2 周 PLT≥200×10^9/L，开始每周减量 1μg/kg。PLT≥400×10^9/L 时停药。若最大剂量应用 4 周血小板计数未见上升，视为无效，应停药。

9. 免疫抑制剂　目前主要用于治疗慢性 ITP。环孢素 3~5mg/(kg·d)，分 2~3 次口服，开始治疗剂量可稍大，应根据血药浓度调整剂量，疗程 3~4 个月，主要副作用是肝肾功能损害。其他如长春新碱，每次 0.75~1mg/m^2，加 0.9% 氯化钠溶液静脉注射，每周 1 次，可连续用 4~6 次；环磷酰胺，每次 300~400mg/m^2，加 5% 葡萄糖溶液静脉滴注，每 1~2 周 1 次，可连续用 3~4 次。亦可用硫唑嘌呤 1.5~2.5mg/(kg·d)，口服 8~12 周，观察疗效。对儿童慢性 ITP 应用细胞毒药物治疗一定要慎重，对其利弊要进行综合评价。

10. 其他　达那唑（danazol）是一种合成的雄性激素，对部分病例有效，剂量为每日 10~15mg/kg，分次口服，连用 2~4 个月。干扰素 -α2b 对部分顽固病例有效，剂量为每次 5 万 ~10 万单位 /kg，皮下或肌内注射，每周 3 次，连用 3 个月。

二、血 友 病

血友病（hemophilia）是一组遗传性凝血功能障碍的出血性疾病，包括：①血友病 A，又称遗传性抗血友病球蛋白缺乏症；②血友病 B，又称遗传性 F Ⅸ缺乏症。其发病率为(5~10)/10 万，以血友病 A 较为常见（占 80%~85%），血友病 B 次之。其共同特点为终生在轻微损伤后发生长时间出血。

【病因和发病机制】

血友病 A 和 B 为 X 连锁隐性遗传，由女性传递、男性发病。因子Ⅷ、Ⅸ缺乏均可使凝血过程第一阶段中的凝血活酶生成减少，引起血液凝固障碍，导致出血倾向。因子Ⅷ是血浆中的一种球蛋白（其抗原为Ⅷ:Ag，功能部分称为Ⅷ:C），它与 von Willebrand 因子（vWF）以非共价形式结合成复合物存在于血浆中。因子Ⅷ和 vWF 是由不同基因编码的性质和功能完全不同的两种蛋白质。Ⅷ:C 仅占复合物的 1%，水溶性，80% 由肝脏合成，余 20% 由脾、肾和单核 - 巨噬细胞等合成，其活性易被破坏，在 37℃储存 24 小时后可丧失 50%。vWF 由血管内皮细胞合成，其功能主要有：①作为因子Ⅷ的载体对因子Ⅷ起稳定作用；②参与血小板黏附和聚集功能。vWF 缺乏时，可引起出血和因子Ⅷ缺乏。

因子Ⅸ是一种由肝脏合成的糖蛋白，在其合成过程中需要维生素 K 的参与。

【临床表现】

出血症状的轻重及发病的早晚与凝血因子的活性水平相关。血友病 A 和 B 大多在 2 岁时发病，亦可在新生儿期即发病。

1. 皮肤、黏膜出血　由于皮下组织、口腔、齿龈黏膜易于受伤，为出血好发部位。幼儿亦常见于头部碰撞后出血和血肿。

2. 关节积血　是血友病最常见的临床表现之一，多见于膝关节，其次为踝、髋、肘、肩关节等。关节出血可以分为 3 期：①急性期：关节腔内及周围组织出血，引起局部红、肿、热、痛和功能障碍。由于肌肉痉挛，关节多处于屈曲位置。②关节炎期：因反复出血、血液不能完全被吸收，刺激关节组织，形成慢性炎症，滑膜增厚。③后期：关节纤维化、强硬、畸形、肌肉萎缩、骨质破坏，导致功能丧失。膝关节反复出血，常引起膝屈曲、外翻，腓骨半脱位，形成特征性的血友病步态。

笔记

3. 肌肉出血和血肿 重型血友病A常发生肌肉出血和血肿，多发生在创伤或活动过久后，多见于用力的肌群。深部肌肉出血时可形成血肿，导致局部肿痛和活动受限，可引起局部缺血性损伤和纤维变性。在前臂可引起手挛缩，小腿可引起跟腱缩短，腰肌痉挛可引起下腹部疼痛。

4. 创伤或手术后出血 不同程度的创伤、小手术，如拔牙、扁桃体摘除、脓肿切开、肌内注射或针灸等，均可引起严重的出血。

5. 其他部位的出血 如鼻出血、咯血、呕血、黑便、血便和血尿等；也可发生颅内出血，是最常见的致死原因之一。

血友病B的出血症状与血友病A相似，患者多为轻型，出血症状较轻。

【实验室检查】

1. 血友病A和B 实验室检查的共同特点是：①凝血时间延长（轻型者正常）；②凝血酶原消耗不良；③活化部分凝血活酶时间延长；④凝血活酶生成试验异常。出血时间、凝血酶原时间和血小板正常。

2. 当凝血酶原消耗试验和凝血活酶生成试验异常时，可进行纠正试验，其原理为正常血浆经硫酸钡吸附后尚含有因子Ⅷ，不含因子Ⅸ，正常血清含有因子Ⅸ，不含因子Ⅷ。据此，如患者凝血酶原消耗时间和凝血活酶生成时间被硫酸钡吸附后的正常血浆所纠正，而不被正常血清纠正，则为血友病A；如以上两试验被正常血清所纠正而不被经硫酸钡吸附的正常血浆纠正，则为血友病B。

3. 测定凝血因子 FⅧ或FⅨ促凝活性（FⅧ:C或FⅨ:C）减少或极少，有助于判断血友病的类型、病情的轻重以及指导治疗。正常新鲜血浆所含因子Ⅷ:C或因子Ⅸ:C平均活性均为1U/ml（以100%表示）。正常参考值：Ⅷ:C 78%~128%，Ⅸ:C 68%~128%。

4. 基因诊断 可用基因探针、DNA印迹技术、限制性片段长度多态性开展血友病携带者及产前诊断。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史、出血症状和家族史即可考虑为血友病，进一步确诊须进行有关实验室检查。携带者检查：男性患者与正常女性所生儿子均为正常，所生女儿均为携带者；女性携带者与正常男性所生的儿子有50%的几率为血友病患者，所生的女儿有50%的几率为致病基因携带者；女性携带者与男性患者所生的儿子有50%的几率为血友病患者；男性患者与女性患者所生的儿子和女儿都是患者，但这种几率极为罕见。基因序列分析除可确诊本病外，尚可发现轻症患者和致病基因携带者。

根据因子Ⅷ:C或因子Ⅸ:C活性水平的高低，将血友病A或血友病B分为重型（<1%）、中型（1%~5%）、轻型（>5%~25%）及亚临床型（>25%~45%）4种临床类型。

血友病须与血管性血友病（vWD）鉴别，后者出血时间延长、阿司匹林耐量试验阳性、血小板黏附率降低、血小板对瑞斯托霉素无凝集反应、血浆Ⅷ:C减少或正常、血浆vWF减少或缺乏。此外，血管性血友病为常染色体显性遗传，家族调查亦有助于鉴别。

【治疗】

1. 预防出血 自幼养成安静的生活习惯以减少和避免外伤出血，应避免使用阿司匹林和非甾体抗炎药（NSAIDs），尽量避免肌内注射，如因患外科疾病需行手术治疗，应注意在术前、术中和术后补充所缺乏的凝血因子。

2. 局部止血 对表面创伤、鼻或口腔出血可局部压迫止血，或用纤维蛋白泡沫、吸收性明胶海绵蘸组织凝血活酶或凝血酶敷于伤口处。早期关节出血者宜卧床休息，并用夹板固定肢体，放于功能位，亦可局部冷敷，并用弹力绷带缠扎。关节出血停止、肿痛消失时，可行适当体疗，以防关节畸形。严重关节畸形可用手术矫形治疗。

笔记

3. 替代疗法

(1) 因子Ⅷ浓缩剂：系人的血浆制备而成，被广泛用于血友病 A 的替代治疗。因子Ⅷ的半衰期为 8~12 小时，需每 12 小时输注 1 次，每输入 1U/kg 可提高血浆因子Ⅷ活性约 2%。因子Ⅸ的半衰期为 18~24 小时，常 24 小时输注 1 次，每输入 1U/kg 可提高血浆因子Ⅸ活性约 1%。为防止经血传播疾病，如艾滋病、乙型和丙型肝炎等，目前临床上已广泛应用基因重组人因子Ⅷ和因子Ⅸ制剂，如应用最广泛的第二代重组人因子Ⅷ制剂，进一步降低了病毒感染的风险。各种出血情况时因子Ⅷ和因子Ⅸ用量参见表 15-2。

表 15-2 因子Ⅷ和因子Ⅸ的剂量和使用方法

出血程度	因子Ⅷ	因子Ⅸ
早期轻度出血	10~15U/kg，每 12 小时 1 次，共 1~3 次	15~30U/kg，每日 1 次，共 1~3 次
中度出血（明显关节出血、轻度创伤）	20U/kg，每 12 小时 1 次，连用 2 日后可隔日应用，直至止血	30U/kg，每日 1 次，直至止血
重度出血（颅内出血、严重出血、严重创伤、大手术等）	首日每次 50U/kg，每 12 小时 1 次，然后维持因子Ⅷ活性 >50% 5~7 日，必要时再维持因子Ⅷ活性 >30% 5~7 日	首日 80U/kg，以后维持因子Ⅸ活性 40% 5~7 日，必要时再维持因子Ⅸ活性 >30% 5~7 日

(2) 冷沉淀：通常以 200ml 血浆制成，每袋容量为 20ml，含因子Ⅷ和因子ⅩⅢ各 80~100U、纤维蛋白原 250mg、一定量的 vWF 及其他沉淀物。用于血友病 A 和血管性血友病（vWD）等的治疗，要求与受血者 ABO 血型相同或相容，剂量和方法参阅表 15-2。冷沉淀中 FⅧ含量是血浆的 5~10 倍，对血友病 A 的治疗效果优于血浆。

(3) 凝血酶原复合物：含有因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ，可用于血友病 B 的治疗。

(4) 输血浆或新鲜全血：血友病 A 患者需输新鲜血浆或冰冻新鲜血浆，按 1ml 血浆含因子Ⅷ 1U 计算；血友病 B 患者可输储存 5 天以内的血浆，一次输入量不宜过多，以每次 10ml/kg 为宜。无条件时，可输给 6 小时内采集的全血，每次 10ml/kg，可提高患者血中因子Ⅷ活性 10%。输血的疗效只能维持 2 天左右，仅适用于轻症患儿。

约 15% 的血友病 A 患者经反复因子Ⅷ替代治疗后，血浆中会出现抗因子Ⅷ抗体，如输注常规剂量因子Ⅷ后无效，常提示有因子Ⅷ抗体存在。对这些患者治疗方法是：①增加因子Ⅷ剂量达原剂量 1 倍以上，其中部分用于中和抗体，余下部分发挥止血作用；②活化因子Ⅶ（Ⅶa）或活化凝血酶原复合物，因Ⅶa 可直接与组织因子共同作用活化因子Ⅹ（Ⅹa），从而促使凝血活酶的形成；③大剂量丙种球蛋白静脉输注；④免疫抑制剂，如环磷酰胺；⑤用链球菌蛋白 A 吸附抗体。因子Ⅸ抗体发生率低，发生时可加大因子Ⅸ的剂量，即达到止血目的。

(5) 预防性替代治疗：根据 1%~5% FⅧ的中型患儿很少发生自发性出血的事实，定期输注 FⅧ，维持血浆浓度 >1%，从而阻止反复出血导致相关并发症，是重型患儿长期预防出血相关并发症及正常活动的主要手段。预防性治疗剂量策略多采用渐增性阶梯式方式：50μg/kg，每周 1 次；40μg/kg，每周 2 次；或 30μg/kg，每周 3 次。

4. 药物治疗

(1) 1- 脱氧 -8- 精氨酸加压素（DDAVP）：有提高血浆内因子Ⅷ活性和抗利尿作用，常用于治疗轻型血友病 A 患者，可减轻其出血症状，剂量为 0.2~0.3μg/kg，溶于 20ml 生理盐水中缓慢静脉注射，此药能激活纤溶系统，故需与 6- 氨基己酸或氨甲环酸联用。如用滴鼻剂（100μg/ml），每次 0.25ml，作用相同。因其抗利尿作用有导致严重低钠血症的可能，故应用过程中需监测血钠水平。

(2) 性激素：雄性激素达那唑（danazol）和女性避孕药复方炔诺酮均有减少血友病 A 患者出血的作用，但其疗效均逊于替代疗法。

5. 基因治疗　正在进行动物实验和临床前期验证。随着研究的不断深入，基因治疗可能成

笔记

为治愈血友病的有效手段。

【预防】

根据本组疾病的遗传方式，应对患者的家族成员进行筛查，以确定可能的其他患者和携带者，通过遗传咨询，使他们了解遗传规律（也有部分患儿没有家族史）。运用现代诊断技术对家族中的孕妇进行基因分析和产前诊断，如确定胎儿为血友病，可及时终止妊娠。在医师指导下，对血友病患儿进行有计划的家庭治疗非常重要，尤其适合我国国情。除病情不稳定和3岁以下婴幼儿外，其他患者均可进行家庭治疗。患者及家属应接受本病相关知识的培训，要熟知当关节出血时的处理方法：休息（rest）、冰敷（ice）、压迫（compression）、抬高（elevation）（RICE方案）；应及时采取有效的治疗：立即输注凝血因子替代治疗；对于重症患儿，亦可采取预防性治疗以预防血肿形成和关节畸形。血友病患儿因各种原因必须接受手术治疗时，应选择全身麻醉，不宜行局部或神经阻滞麻醉，尤以深部阻滞为禁忌证。

【附】 凝血因子Ⅺ缺乏症

凝血因子Ⅺ缺乏症（Factor Ⅺ deficiency），既往称血友病C，为常染色体隐性遗传，男女发病率没有明显差异。其遗传方式及临床表现特点不同于因子Ⅷ或因子Ⅸ缺乏，故现统称本症为凝血因子Ⅺ缺乏症。本病发病率低，约为1/10万，文献报告德系犹太人中本病较多见。本症与血友病A、血友病B不同的是出血症状较轻，关节、肌肉出血罕见，常见瘀斑、鼻出血、月经量过多，自发性出血少见，一般表现为术后或创伤后出血。值得注意的是，FⅪ活性减低与出血严重程度并不完全相关。临床症状极轻而APTT延长较明显是本病的特点之一。延长的APTT可以用吸附的血浆部分纠正。确诊因子Ⅺ缺乏症需要检测FⅪ的活性（FⅪ：C）和抗原（FⅪ：Ag）水平。一般轻微出血不需要治疗。外伤后严重出血、手术后出血均需替代治疗。目前尚无认证的因子Ⅺ浓缩剂，必须用新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma，FFP）。输10~15ml/kg血浆可使因子Ⅺ血浆水平达20%~30%。

三、弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）是由多种病因引起，发生于许多疾病过程中的一种获得性出血综合征。其主要特征是在某些致病因素作用下，血液凝固机制被激活，凝血功能亢进，在毛细血管和（或）小动脉、小静脉内有大量纤维蛋白沉积和血小板凝集，形成广泛的微血栓。由于凝血过程加速，消耗了大量的血浆凝血因子和血小板，同时激活了纤维蛋白溶解系统，引起继发性纤维蛋白溶解亢进，从而导致广泛性出血、循环障碍、栓塞和溶血等一系列临床表现。

【病因和发病机制】

1. 病因 许多疾病或理化因素都可诱发DIC，主要有：①各种感染：包括细菌、病毒、支原体、疟原虫等；②组织损伤：如严重外伤或挤压伤、颅脑损伤、大面积烧伤、大手术和产科并发症等；③免疫性疾病：如溶血性输血反应、暴发型紫癜、狼疮肾炎等；④新生儿疾病：如新生儿硬肿症、窒息、呼吸窘迫综合征、新生儿溶血症等；⑤恶性肿瘤：如白血病、恶性淋巴瘤等；⑥巨大血管瘤、动脉瘤、急性出血性坏死性小肠炎等。

2. 发病机制 目前认为血管内皮细胞（endothelium of blood vessels）损伤在内毒素致DIC的过程中发挥关键作用。血管内皮细胞可以合成和释放多种生物活性物质，在生理条件下，血管内皮细胞主要表现抗血栓形成特性。引起DIC的病因，如内毒素、严重感染、免疫复合物、酸中毒和游离脂肪酸等都可损伤血管内皮细胞，致使内皮下组织暴露，从而激活因子Ⅻ，继而启动内源性凝血系统；同时损伤的血管内皮细胞可释放多种生物活性物质，激活外源性凝血系统，促进止血或血栓形成以及炎症过程的发展。DIC的病因复杂，但都与血管内皮细胞损伤伴血浆凝血

笔记

因子活化和凝血活酶类物质进入血液有关。可以概括地分为下述两个基本病理过程。

(1) 凝血系统被激活：在致病因子作用下，机体产生白介素(IL)-6 和 IL-1、肿瘤坏死因子、血小板活化因子等多种前炎症因子，促使组织因子释放，导致血管内皮细胞损伤。内毒素可诱发单核细胞产生组织因子，组织损伤可直接释放组织因子，红细胞和血小板损伤可直接释放促凝物质。组织因子结合并活化因子Ⅶ，进而激活外源性凝血系统，这是 DIC 发病的最重要的机制。内皮细胞损伤后胶原组织暴露，活化因子Ⅻ，或直接活化因子Ⅺ，进而激活内源性凝血系统。凝血系统激活后产生大量病理性凝血酶，使血液呈高凝状态，导致微循环内广泛血栓形成。

单核 - 巨噬细胞功能损伤，不能及时清除血液循环内的凝血酶等凝血物质；代谢性酸中毒可使血管内皮损伤并抑制肝素的抗凝作用；循环障碍时因血液淤滞和浓缩，易使血小板破坏，这些因素均可诱发或加重 DIC。

在凝血系统被激活的同时，体内生理性抗凝血因子被消耗和功能受抑制，如抗凝血酶Ⅲ水平下降、蛋白 C 和蛋白 S 水平下降、组织因子通路抑制物(TFPI)缺乏，进一步促进微血栓形成。

体内广泛性凝血过程消耗了血小板和大量凝血因子，使血液由高凝状态转变为消耗性低凝状态引起出血。

(2) 纤维蛋白溶解亢进：其机制为：①凝血过程中所形成的纤维蛋白沉积于微血管内和肝、脾等脏器，刺激血管内皮释放活化素，并使肝、脾等脏器损伤后释放出纤溶酶原激活物进入血流；②活化的因子Ⅹ、Ⅻ能使血浆活化素原转化为活化素，并能使血管舒缓素原转变为血管舒缓素，激活纤溶酶原转变为纤溶酶；③缺氧和各种引起 DIC 的原因通过交感神经 - 肾上腺作用，刺激血管内皮释放活化素；④病理性凝血酶能激活纤溶酶原转化为纤溶酶，大量纤溶酶导致纤维蛋白溶解亢进。纤维蛋白降解产物(FDP)可干扰纤维蛋白单体聚合，又可与血小板膜结合造成血小板功能缺陷，同时 FDP 还有抗凝血酶作用，从而进一步损害凝血功能；加之缺氧、酸中毒、创伤等，可致部分凝血因子失活，加重出血倾向。

以上两个基本病理过程虽为相继发生，但几乎同时并进，而两者的进展程度则随病程的早晚有所差异，早期以凝血过程为主，晚期以纤溶亢进为主。

激活的因子Ⅻ可激活缓激肽原，使之转化为缓激肽，导致小血管扩张和通透性增加，加之小血管栓塞后微循环受阻，回心血量及心排血量减少而导致血压下降，进而发生休克。

由于血管内凝血所形成的纤维蛋白条状物与网眼使红细胞通过时受到机械损伤；同时红细胞因缺血、缺氧、毒素以及表面有纤维蛋白附着而脆性增加，导致红细胞变形、破裂而出现溶血。

【临床表现】

由于基础疾病的不同和疾病的发展缓急不一，因而临床上将 DIC 分为 3 型：①急性型：大多数 DIC 表现为本型，常见于严重感染或大手术后，起病急，病情凶险，出血严重，持续数小时至数天；②亚急性型：病程持续数天或数周，常见于急性白血病、恶性肿瘤转移等；③慢性型：起病慢、病情轻，出血不严重，病程可长达数月，见于慢性疾病，如巨大血管瘤、系统性红斑狼疮等。DIC 的主要临床表现为：

1. 出血　最常见，常为首发症状。在病程的不同阶段，有不同的出血表现：高凝状态时一般无出血；消耗性低凝状态时，出血明显并逐渐加重；发生继发性纤溶时，出血更加严重。出血轻者仅见皮肤出血点或大便隐血试验阳性，重者则为自发性多部位出血。皮肤出血表现为出血点、瘀点或片状瘀斑，多见于躯干或四肢；鼻黏膜、牙龈、胃肠道出血亦较常见；穿刺部位或伤口渗血不止，且渗出血液往往不凝固；严重者泌尿道出血或颅内出血。出血量多者可致贫血或休克，甚至死亡。

2. 休克　表现为一过性或持久性血压下降。幼婴常表现为面色青灰或苍白、黏膜青紫、肢端冰冷和发绀、精神萎靡和尿少等。休克使血流进一步缓慢，加重缺氧和酸中毒，从而加重 DIC。故 DIC 与休克互为因果，呈恶性循环，甚至发生不可逆性休克。

笔记

3. 栓塞 组织和脏器的微血栓使血流阻滞，导致受累器官缺血、缺氧、代谢紊乱和功能障碍，甚至坏死。临床表现随受累器官及其受累程度的不同而异：①肺脏受累时可出现呼吸困难、发绀、咯血、呼吸衰竭，也可因肺动脉高压而引起右心衰竭；②肾脏受累时表现为尿少、血尿，甚至肾衰竭；③胃肠道受累时出现恶心、呕吐、腹痛和胃肠道出血等；④脑栓塞时可出现昏迷、惊厥等。其他如肝功能障碍、四肢末梢坏死、皮肤坏疽等。

4. 溶血 急性溶血表现为发热、黄疸、苍白、乏力、腰背酸痛、血红蛋白尿等。如溶血严重，超过骨髓代偿能力时即出现贫血，称为微血管病性溶血性贫血（microangiopathic hemolytic anemia）。

【实验室检查】

实验室检查为确诊 DIC 的依据。

1. 反映消耗性凝血障碍的检查

（1）血小板计数减少：常降至 100×10^9/L 以下，如呈进行性下降则更有诊断意义。

（2）出血时间和凝血时间延长，但在高凝状态时，出血时间可缩短。

（3）凝血酶原时间（PT）延长：超过正常对照 3 秒以上有意义（出生 4 天内的新生儿超过 20 秒才有意义）。

（4）纤维蛋白原减少：低于 1.6g/L 有意义，个别高凝期病例反可升高超过 4.0g/L。

（5）活化部分凝血活酶时间（APTT）延长：年长儿正常值为 42 秒，新生儿为 44~73 秒，早产儿范围更宽。APTT 比正常对照延长 10 秒以上才有临床意义。高凝期 APTT 可缩短，低凝期及继发性纤溶期 APTT 延长。

（6）抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）测定：AT-Ⅲ是重要的生理抗凝物质，它使凝血酶、激活的因子Ⅹ失去活性而起抗凝作用，在此过程中 AT-Ⅲ被消耗，故 DIC 早期血浆中 AT-Ⅲ明显减少。正常值为 80%~100%（活性）。

（7）因子Ⅷ测定：DIC 时Ⅷ：C 减少。

2. 反映纤维蛋白形成和纤维蛋白溶解亢进的检查

（1）血浆鱼精蛋白副凝试验（plasma protamine paracoagulation，3P 试验）：血管内凝血时，血中纤维蛋白单体与 FDP 结合形成一种可溶性复合物，鱼精蛋白能与 FDP 结合，使纤维蛋白单体从复合物中分离出来，被分离出来的纤维蛋白单体又聚合成纤维蛋白而形成絮状沉淀，即 3P 试验阳性。此试验在 DIC 早期时多阳性，但晚期以纤溶亢进为主时，因纤维蛋白单体形成很少，所形成的可溶性复合物也少，故 3P 试验常为阴性。此外，约 20% 脐带血 3P 试验阳性，第 2 天后转为阴性，故新生儿 3P 试验应在出生 2 天以后才有诊断价值。有些疾病，如恶性肿瘤、肝肾疾病及手术创伤后也可出现 3P 试验阳性。

（2）优球蛋白溶解时间：正常血浆的优球蛋白含有纤维蛋白原、血浆素原及其激活因子，而不含抗血浆素，优球蛋白溶解时间缩短反映血浆素原及激活因子的活性增强，表示纤溶亢进。正常值 >120 分钟，DIC 纤溶亢进时缩短，常 <70 分钟。

（3）FDP 含量测定：正常人血清 FDP<10mg/L，超过 20mg/L 提示纤溶亢进，但不能作为诊断 DIC 的指标。肺栓塞或动、静脉栓塞患者也可升高。

（4）凝血时间（TT）测定：是反映凝血第 3 阶段的试验，正常值为 20 秒 ±1.6 秒，比正常对照延长 3 秒以上有诊断意义。

（5）D- 二聚体（D-dimer）测定：D- 二聚体是一个新的抗原，产生于纤维蛋白原转变成纤维蛋白时、纤维蛋白交联和交联纤维蛋白降解的过程中。DIC 患者 D- 二聚体异常升高，此试验对 DIC 有特异性。

3. 其他检查 除上述检验项目外，近年来还开展了一些对 DIC 有诊断价值的方法，简述于下：

笔记

（1）反映血管内皮细胞损伤的分子标志物：如组织因子（TF）和内皮素-1（ET-1）等。

（2）反映血小板激活的分子标志物：如血小板因子4（PF-4）、β-血栓球蛋白（β-TG）和α-颗粒膜糖蛋白（GMP-140）等。

（3）反映凝血和纤维蛋白溶解激活的分子标志物：如纤维蛋白肽A（FPA）和纤维蛋白B-β15-42肽等。

此外，观察外周血涂片中红细胞及血小板形态亦有一定的诊断价值，如红细胞呈盔状、皱缩、三角形、新月形及碎片等有意义；涂片上有巨大血小板或有核红细胞亦有一定意义。

【诊断】

必须依据临床表现和实验室检查结果进行综合分析，才能明确诊断。①临床特点：患儿有诱发DIC的原发病存在，并在此基础上呈现出血倾向、微血管栓塞、休克和溶血等临床征象，或对抗凝治疗有效，即应高度警惕DIC的可能性；②实验室检查：是诊断的重要依据，应根据病情及实验室条件选择检查项目，对检查结果的分析应结合患儿的年龄、原发病性质、DIC不同病程等特点作出判断，动态观察其结果变化对确立诊断的意义更大。

如在血小板计数减少、凝血酶原时间延长、纤维蛋白原含量降低、3P试验阳性这4项中有3项阳性，结合临床特点即可作出诊断；如仅有2项阳性，则需加测血清FDP含量、优球蛋白溶解时间和凝血酶时间，如其中1项阳性，结合临床特点也可作出诊断。条件许可时，测定AT-Ⅲ、因子Ⅷ活性和D-二聚体等指标均较为可靠。

【治疗】

早期诊断、及时治疗是提高DIC治愈率的关键。

1. 治疗原发病　积极治疗原发病、去除诱发因素是终止DIC病理过程的重要措施，如果原发病及诱因没有消除，凝血异常将继续进行。

2. 改善微循环　低分子右旋糖酐不但能扩充血容量、疏通微循环，还有降低血液黏稠度、减低血小板黏附和抑制红细胞凝集等作用，因而可以改善微循环，防止或减少血栓形成。首次剂量为10ml/kg静脉滴注，以后每次5ml/kg，每6小时1次，全日量不超过30ml/kg。

3. 纠正酸中毒　DIC多伴有酸中毒，往往也是肝素治疗失败的原因之一。因此，应及时发现酸中毒并予以纠正，常用5%碳酸氢钠。

4. 应用血管活性药物　血管扩张剂可解除血管痉挛，改善微循环，常用山莨菪碱、异丙肾上腺素和多巴胺等。

5. 抗凝治疗　其目的在于阻断或减缓血管内凝血过程的发展。

（1）抗血小板凝集药物：此类药物能阻止血小板黏附和凝集，减轻微血栓形成，从而抑制DIC的发展。临床对轻型DIC、疑似DIC而未肯定诊断者，或高凝状态者，在控制原发病的基础上可单独应用此类药物治疗。常用药物有：①阿司匹林：剂量为每日10mg/kg，分2~3次口服，持续用至血小板数恢复正常后数日才停药；②双嘧达莫：剂量为每日10mg/kg，分次口服。

（2）肝素的应用：肝素可与AT-Ⅲ结合成复合物而起抗凝作用，对凝血3个阶段均有抑制作用，并可抑制血小板聚集、裂解和促使纤维蛋白溶解。通常在给药1~3小时后约50%因灭活而失效，4~6小时即经肾脏排完。

肝素多在DIC早期应用，凡有以下指征者即可使用：①处于高凝状态者；②有明显栓塞症状者；③消耗性凝血期表现为凝血因子、血小板、纤维蛋白原进行性下降，出血逐渐加重、血压下降或休克者；④准备补充凝血因子（如输血、血浆等）或应用纤溶抑制药物而未能确定促凝物质是否仍在发生作用时，可先应用肝素。

以下情况禁用或慎用肝素：①颅内或脊髓内出血、肺结核空洞出血、溃疡出血；②伴有血管损伤或新鲜创面的患儿；③DIC晚期以继发性纤溶为主者；④原有重度出血症，如血友病等；⑤对伴有严重肝病患者应用尚有争议，较多作者认为弊多利少。

笔记

常用方法为每次60~125U/kg(1mg=125U),加入等渗氯化钠或10%葡萄糖液50~100ml中静脉滴注,约1小时滴完,每4~6小时1次;或先以50~75U/kg静脉滴注,然后每小时以15~25U/kg速度持续静脉滴注;或每次50~100U/kg皮下注射,每4~6小时1次。也可应用低分子肝素75U/(kg·d)。

在应用肝素期间必须密切观察病情并监测凝血功能,在每次用药前监测凝血时间(试管法),用药4小时后再测定1次凝血时间,要求凝血时间控制在20~30分钟以内,如<20分钟可加大肝素剂量,如>30分钟且出血加重,可能是用量过大,应停用,必要时静脉缓慢注射鱼精蛋白中和,其用量与最后1次肝素用量相等(1mg鱼精蛋白可中和125U肝素),若出血仍不减轻,15分钟后可再注射1次鱼精蛋白。

停药指征为:①诱发DIC的原发病已控制或缓解;②用药后病情好转,出血停止,血压稳定;③凝血酶原时间和纤维蛋白原恢复正常或接近正常(前者一般于24小时内恢复,后者于1~3天恢复)时,即可逐渐减量至停药。用药时间一般可持续3~7天。血小板回升缓慢(数天至数周)不宜作为停药指征。

6. 抗凝血因子的作用 已应用临床的有:①抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)浓缩剂:用于DIC早期补充AT-Ⅲ并可提升肝素的疗效;②蛋白-C浓缩剂:主要用于革兰阴性杆菌感染合并DIC,同肝素联合应用取得了较好的效果。

7. 补充疗法 目前认为在活动性DIC未控制之前,补充下列成分是安全的:经洗涤的浓缩红细胞、浓缩血小板和不含凝血因子的扩容剂(如血浆蛋白、白蛋白和羧基淀粉等)。如果DIC过程停止(指征是AT-Ⅲ测定值正常)或肝素化后仍持续出血,此时有必要补充凝血因子,可输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物等。

8. 抗纤溶药物 此类药物的主要作用是阻碍纤溶酶原转变为纤溶酶,抑制纤维蛋白的分解,从而防止纤维蛋白溶解亢进性出血。DIC时继发性纤溶亢进是机体防止血管内凝血的一种生理性保护功能,有助于防止或消除血管内纤维蛋白栓塞,因此在DIC时,特别是在早期高凝状态,应禁用抗纤溶药物;若病情发展并出现以纤溶为主时,最好在肝素化的基础上慎用纤溶抑制剂,可能有助于DIC后期的治疗。一般可选用6-氨基己酸(EACA),每次剂量为0.08~0.12g/kg,缓慢静脉注射或稀释后静脉滴注,亦可采用对羧基苄胺(PAMBA)、氨甲环酸或抑肽酶。

9. 糖皮质激素的应用 在DIC时是否应该使用糖皮质激素尚未取得一致意见。一般认为如果因治疗原发病需要,可在肝素化的基础上慎用。

(盛光耀)

第六节 急性白血病

白血病(leukemia)是造血组织中某一血细胞系统过度增生,浸润到各组织和器官,从而引起一系列临床表现的恶性血液病,是我国最常见的小儿恶性肿瘤。据调查,我国<10岁小儿白血病的发生率为3/10万~4/10万,男性发病率高于女性。急性白血病占90%~95%,慢性白血病仅占3%~5%。

【病因】

病因尚未完全明了,可能与下列因素有关。

1. 病毒感染 多年研究已证明属于RNA病毒的逆转录病毒(retrovirus),又称人类T细胞白血病病毒(HTLV),可引起人类T淋巴细胞白血病。

2. 理化因素 在曾经放射治疗胸腺肥大的小儿中,白血病发生率较正常小儿高10倍;妊娠妇女照射腹部后,其新生儿的白血病发病率比未经照射者高17.4倍。苯及其衍生物、氯霉素、保泰松、乙双吗啉和细胞毒药物等均可诱发急性白血病。

笔记

3. 遗传素质 在某些患遗传性疾病的患儿中,如唐氏综合征、先天性睾丸发育不全症、先天

性再生障碍性贫血伴有多发畸形(Fanconi 贫血)、先天性远端毛细血管扩张性红斑症(Bloom 综合征)以及严重联合免疫缺陷病等,其患白血病的发病率比一般小儿明显增高。此外,同卵孪生儿中一个患急性白血病,另一个患白血病的几率为 20%,比双卵孪生儿的发病率高 12 倍。以上现象均提示白血病的发生与遗传素质有关。

【发病机制】

发病机制尚未完全明了,下列机制可能在白血病的发病中起重要作用。

1. 原癌基因的转化　人类和许多哺乳动物的染色体基因组中存在原癌基因(又称细胞癌基因),在正常情况时,其主要功能是参与调控细胞的增殖、分化和衰老、死亡。机体在致癌因素的作用下,原癌基因可发生点突变、染色体重排或基因扩增,转化为肿瘤基因,从而导致白血病的发生。

2. 抑癌基因畸变　正常人体内存在抑癌基因,如 RB、P53、P16、WT1 等,当这些基因发生突变、缺失等变异时,失去其抑癌活性,造成癌细胞异常增殖而发病。

3. 细胞凋亡受抑　细胞凋亡是在基因调控下的一种细胞主动自我消亡过程,是人体组织器官发育中细胞清除的正常途径。当细胞凋亡受到抑制或阻断时,细胞没有正常凋亡而继续增殖导致突变。研究发现,急性白血病时抑制凋亡的基因(如 Bcl-2、Bcl-XL 等)常高表达,而促进凋亡的基因(如 P53、Fas、Bax 等)表达降低或出现突变;此外,特异染色体易位产生的融合基因也可抑制细胞凋亡(如 M_3 中的 PML/RARa 融合基因)。由此可见,细胞凋亡受抑在白血病发病中起重要作用。

4. "二次打击"学说　即患儿具有两个明显的间隔或大或小的短暂接触窗,一个在子宫内(白血病可有染色体重排);另一个在出生后,以致产生第二个遗传学改变,从而导致白血病细胞的全面爆发(图 15-1)。

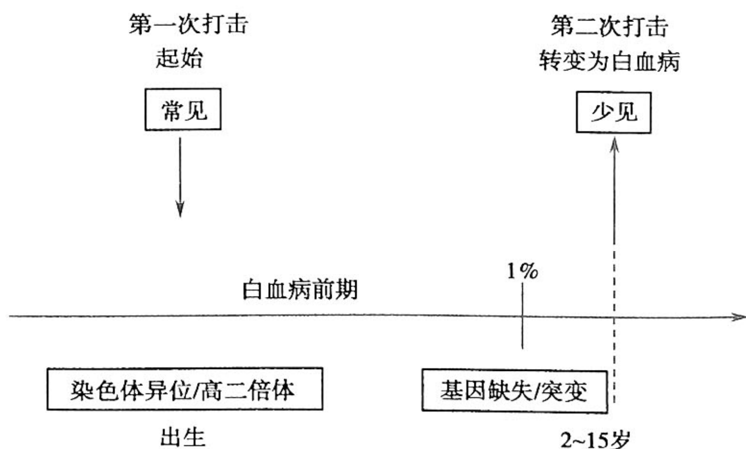


图 15-1　儿童白血病的发病模式

【分类和分型】

急性白血病的分类和分型对于诊断、治疗和提示预后都有意义。根据增生的白细胞种类的不同,可分为急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性非淋巴细胞白血病(ANLL)两大类,前者约占小儿白血病的 70%~85%。目前,常采用形态学(M)、免疫学(I)、细胞遗传学(C)和分子生物学(M),即 MICM 综合分型,以指导治疗和提示预后。

1. 急性淋巴细胞白血病(ALL)

(1)形态学分型(FAB 分型):根据原淋巴细胞形态学的不同,分为 3 种类型:①L1 型:以小细胞为主,其平均直径为 6.6μm,核染色质均匀,核形规则;核仁很小,一个或无;胞浆少,胞浆空泡不明显。②L2 型:以大细胞为主,大小不一,其平均直径为 8.7μm,核染色质不均匀,核形不

笔记

规则；核仁一个或数个，较大；胞浆量中等，胞浆空泡不定。③ L3 型：以大细胞为主，细胞大小一致，核染色质呈细点状，均匀；核形规则，核仁一个或多个；胞浆量中等，胞浆空泡明显。上述 3 型中以 L1 型多见，占 80% 以上；L3 型最少，占 4% 以下。

（2）免疫学分型：应用单克隆抗体检测淋巴细胞表面抗原标记，一般可将急性淋巴细胞白血病分为 T、B 两大系列。

1）T 系急性淋巴细胞白血病（T-ALL）：约占小儿 ALL 的 10%~15%。具有阳性的 T 淋巴细胞标志，如 CD1、CD3、CD5、CD8 和 TdT（末端脱氧核糖核酸转换酶）阳性。

2）B 系急性淋巴细胞白血病（B-ALL）：约占小儿 ALL 的 80%~90%。此型又分为 3 种亚型：①早期前 B 细胞型（early Pre B-ALL）：HLA-DR、CD79a、CD19 和（或）CyCD22（胞浆 CD22）阳性；SmIg、CyIg 阴性。②前 B 细胞型（Pre B-ALL）：CyIg 阳性；SmIg 阴性；其他 B 系标志及 HLA-DR 阳性。③成熟 B 细胞型（B-ALL）：SmIg 阳性；CyIg 阴性；其他 B 系标记及 HLA-DR 阳性。

3）伴有髓系标志的 ALL（My^+-ALL）：本型具有淋巴系的形态学特征，以淋巴系特异抗原为主，但伴有个别、次要的髓系特异抗原标志，如 CD13、CD33、CD14 等阳性。

（3）细胞遗传学改变：主要有：①染色体数目异常：如≤45 条的低二倍体，或≥47 条的高二倍体；②染色体核型异常：如 12 号和 21 号染色体易位，即 t(12；21)/ AML1-TEL（ETV6-CBFA2）融合基因；9 号和 22 号染色体易位，即 t(9：22)/BCR-ABL 融合基因；或 t(4：11)/MLL-AF4 融合基因等。

（4）分子生物学改变：主要有：①免疫球蛋白（Ig）重链（IgH）基因重排；② T 淋巴细胞受体基因（TCR）片段重排；③ ALL 表达相关的融合基因。在 ALL 的发病过程中，一些遗传改变使造血干细胞定向分化阶段失控，例如：BCR/ABL 融合基因；E2A-PBX 融合基因。当发生嵌合性转录因子后，该因子干扰了正常造血干细胞的自我更新和增殖，例如 TEL-AML1 融合基因；MLL 基因易位等。染色体重排未必足以发生白血病，但若这些变异与以下一些突变一起发生，则发生疾病，包括 FIT-3 受体，肿瘤抑制因子 P53、P16 等。

（5）临床分型：国内外一般按临床特点将儿童 ALL 分为 3 型，但不同地区的具体分型标准略有差别。

德国柏林 - 法兰克福 - 蒙斯特（Berlin-Frankfurt-Munster，BFM）的临床分型标准已广为人们所接受。

1）标危型急性淋巴细胞白血病（SR-ALL）：①泼尼松 7 天反应佳，第 8 天外周血幼稚细胞 $<1.0\times10^9/L$；②年龄≥1 岁，<6 岁；③ $WBC<20\times10^9/L$；④诱导化疗第 15 天骨髓 M_1（原淋 + 幼淋 <5%）或 M_2（原淋 + 幼淋为 5%~25%）；⑤诱导化疗第 33 天骨髓 M_1。

2）中危型急性淋巴细胞白血病（IR-ALL）：①泼尼松反应佳，第 8 天外周血幼稚细胞 $<1.0\times10^9/L$；②年龄 <1 岁，≥6 岁；③ $WBC\geq20\times10^9/L$；④诱导化疗后 +15 天骨髓 M_1 或 M_2；⑤诱导化疗后 +33 天骨髓 M_1；⑥ T-ALL；⑦或符合 SR 标准，但诱导化疗后 +15 天骨髓 M_3（原淋 + 幼淋 >25%），而诱导化疗后 +33 天骨髓 M_1。

3）高危型急性淋巴细胞白血病（HR-ALL）：至少符合以下一点：① IR 且诱导化疗后 +15 天骨髓 M_3（非 SR 及诱导化疗后 +15 天骨髓 M_3）。②泼尼松反应差，+8 天外周血幼稚细胞 $\geq1.0\times10^9/L$。③ +33 天骨髓 M_2 或 M_3。④ t(9：22)（BCR/ABL）或 t(4：11)（MLL/AF4）异常。⑤诊断时有睾丸白血病，化疗 33 天评价未完全恢复者，应于诱导阶段结束时再评估（可疑者应行睾丸活检病理细胞学检查），证实诊断者按高危方案治疗。⑥诊断时有纵隔大肿块，化疗 33 天评价未完全恢复者，应于诱导阶段结束后 1 周内再行 MRI/CT 评估（可疑者应行肿块活检病理细胞学检查），证实诊断者按高危方案治疗。⑦诊断时已合并中枢神经系统白血病。

2. 急性非淋巴细胞白血病（ANLL）

（1）形态学分型（FAB 分型）

1）原粒细胞微分化型（M_0）：骨髓中原始细胞≥90%，无 Auer 小体。

笔记

2）原粒细胞白血病未分化型（M_1）：骨髓中原粒细胞≥90%，早幼粒细胞很少，中幼粒细胞以下各阶段细胞极少见，可见 Auer 小体。

3）原粒细胞白血病部分分化型（M_2）：骨髓中原粒和早幼粒细胞共占 50% 以上，可见多少不一的中幼粒、晚幼粒和成熟粒细胞，可见 Auer 小体；M_{2b} 型骨髓中有较多的核浆发育不平衡的中幼粒细胞。

4）颗粒增多的早幼粒细胞白血病（M_3）：骨髓中颗粒增多的异常早幼粒细胞占 30% 以上，胞浆多少不一，胞浆中的颗粒形态分为粗大密集和细小密集两类，据此又可分为两型，即粗颗粒型（M_{3a}）和细颗粒型（M_{3b}）。

5）粒 - 单核细胞白血病（M_4）：骨髓中幼稚的粒细胞和单核细胞同时增生，原始及幼稚粒细胞 >20%；原始、幼稚单核细胞和单核细胞≥20%；或原始、幼稚和成熟单核细胞 >30%，原粒和早幼粒细胞 >10%。除以上特点外，骨髓中异常嗜酸性粒细胞增多。

6）单核细胞白血病（M_5）：骨髓中以原始、幼稚单核细胞为主。可分为两型：①未分化型：原始单核细胞为主，>80%；②部分分化型：骨髓中原始及幼稚单核细胞 >30%，原始单核细胞 <80%。

7）红白血病（M_6）：骨髓中有核红细胞 >50%，以原始及早幼红细胞为主，且常有巨幼样变；原粒及早幼粒细胞 >30%。外周血可见幼红及幼粒细胞；粒细胞中可见 Auer 小体。

8）急性巨核细胞白血病（M_7）：骨髓中原始巨核细胞 >30%；外周血有原始巨核细胞。

（2）免疫学分型：急性非淋巴细胞 M_1~M_5 型可有 CD33、CD13、CD14、CD15、MPO（抗髓过氧化物酶）等髓系标志中的一项或多项阳性，也可有 CD34 阳性。其中 CD14 多见于单核细胞系，M_6 可见血型糖蛋白 A 阳性，M_7 可见血小板膜抗原Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）阳性和（或）CD41、CD68 阳性。

（3）细胞遗传学改变：①染色体数目异常：以亚二倍体为主，超二倍体较少；②常见的核型改变有 t（9∶11）/MLL-AF9 融合基因（常见于 M_5）；t（11∶19）/ENL-MLL 融合基因；t（8∶21）/AML-ETO 融合基因（M_{2b} 的特异标记）；t（15∶17）/PML-RAR_a 融合基因（M_3 的特异标记）；inv16（多见于 M_4Eo）等。

（4）临床分型：BFM 协作组只分标危和高危。标危：FAB 分型的 M_3、M_4Eo、带 Auer 小体的 M_1 或 M_2，同时以标准化疗方案诱导第 15 天骨髓原始细胞≤5%（M3 除外），其余归入高危。国际多个协作组建议：有下列预后良好核型者为标危：t（8；21）（q22；q22）ANLL1/ETO，t（15；17）（q22；q11-21）PML/RARa，t（9；11）（p22；q23）MLL/AF9，inv16（p13；q22）/t（16；16）（p13；q22）CBFβ/MYHII。

【临床表现】

各型急性白血病的临床表现基本相同，主要表现如下。

1. 起病 大多较急，少数缓慢。早期症状有面色苍白、精神不振、乏力、食欲低下、鼻出血或齿龈出血等；少数患儿以发热和类似风湿热的骨关节痛为首发症状。

2. 发热 多数患儿起病时有发热，热型不定，可低热、不规则发热、持续高热或弛张热，一般不伴寒战。发热原因之一是白血病性发热，多为低热且抗生素治疗无效；另一原因是感染，多为高热。

3. 贫血 出现较早，并随病情发展而加重，表现为苍白、虚弱无力、活动后气促等。贫血主要是由于骨髓造血干细胞受到抑制所致。

4. 出血 以皮肤和黏膜出血多见，表现为紫癜、瘀斑、鼻出血、齿龈出血，消化道出血和血尿。偶有颅内出血，为引起死亡的重要原因之一。出血的主要原因是：①骨髓被白血病细胞浸润，巨核细胞受抑制，使血小板的生成减少和功能不足；②白血病细胞浸润肝脏，使肝功能受损，纤维蛋白原、凝血酶原和因子Ⅴ等生成不足；③感染和白血病细胞浸润，使毛细血管受损，血管通透性增加；④并发弥散性血管内凝血。在各类型白血病中，以 M_3 型白血病的出血最为显著。

笔记

5. 白血病细胞浸润引起的症状和体征

(1) 肝、脾、淋巴结肿大：白血病细胞浸润多发生于肝、脾而造成其肿大，这在急性淋巴细胞白血病尤其显著。肿大的肝、脾质软，表面光滑，可有压痛。全身浅表淋巴结轻度肿大，但多局限于颈部、颌下、腋下和腹股沟等处，其肿大程度以急性淋巴细胞白血病较为显著。有时因纵隔淋巴结肿大引起压迫症状而发生呛咳、呼吸困难和静脉回流受阻。

(2) 骨和关节浸润：小儿骨髓多为红髓，易被白血病细胞侵犯，故患儿骨、关节疼痛较为常见。约 25% 的患儿以四肢长骨、肩、膝、腕、踝等关节疼痛为首发症状，其中部分患儿呈游走性关节痛，局部红肿现象多不明显，并常伴有胸骨压痛。骨和关节痛多见于急性淋巴细胞白血病。骨痛的原因主要与骨髓腔内白血病细胞大量增生、压迫和破坏邻近骨质以及骨膜浸润有关。骨骼 X 线检查可见骨质疏松、溶解，骨骺端出现密度减低横带和骨膜下新骨形成等征象。

(3) 中枢神经系统浸润：白血病细胞侵犯脑实质和(或)脑膜时即引起中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia，CNSL)。由于近年联合化疗的进展，使患儿的寿命得以延长，但因多数化疗药物不能透过血脑屏障，故中枢神经系统便成为白血病细胞的"庇护所"，使 CNSL 的发生率增高，这在急性淋巴细胞白血病尤其多见。浸润可发生于病程的任何阶段，但多见于化疗后缓解期。它是导致急性白血病复发的主要原因。

常见症状为颅内压增高，出现头痛、呕吐、嗜睡、视乳头水肿等；浸润脑膜时可出现脑膜刺激征；浸润脑神经核或神经根时可引起脑神经麻痹；脊髓浸润可引起横贯性损害而致截瘫。此外，也可有惊厥、昏迷。检查脑脊液可以确诊：脑脊液色清或微浊，压力增高；细胞数 $>10\times10^6/L$，蛋白 $>0.45g/L$；将脑脊液离心沉淀进行涂片检查可发现白血病细胞。

(4) 睾丸浸润：白血病细胞侵犯睾丸时即引起睾丸白血病(testis leukemia，TL)，表现为睾丸局部肿大、触痛，阴囊皮肤可呈红黑色。由于化疗药物不易进入睾丸，在病情完全缓解时，该处白血病细胞仍存在，因而常成为导致白血病复发的另一重要原因。

(5) 绿色瘤：是急性粒细胞白血病的一种特殊类型，白血病细胞浸润眶骨、颅骨、胸骨、肋骨或肝、肾、肌肉等，在局部呈块状隆起而形成绿色瘤。此瘤切面呈绿色，暴露于空气中绿色迅速消退，这种绿色素的性质尚未明确，可能是光紫质或胆绿蛋白的衍生物。绿色瘤偶由急性单核细胞白血病局部浸润形成。

(6) 其他器官浸润：少数患儿有皮肤浸润，表现为丘疹、斑疹、结节或肿块；心脏浸润可引起心脏扩大、传导阻滞、心包积液和心力衰竭等；消化系统浸润可引起食欲不振、腹痛、腹泻、出血等；肾脏浸润可引起肾肿大、蛋白尿、血尿、管型尿等；齿龈和口腔黏膜浸润可引起局部肿胀和口腔溃疡，这在急性单核细胞白血病较为常见。

【实验室检查】

1. 外周血象　红细胞及血红蛋白均减少，大多为正细胞正血色素性贫血。网织红细胞数大多较低，少数正常，偶在外周血中见到有核红细胞。白细胞数增高者约占 50% 以上，其余正常或减少，但在整个病程中白细胞数可有增减变化。白细胞分类示原始细胞和幼稚细胞占多数。血小板减少。

2. 骨髓象　骨髓检查是确立诊断和评定疗效的重要依据。典型的骨髓象为该类型白血病的原始及幼稚细胞极度增生；幼红细胞和巨核细胞减少。但有少数患儿的骨髓象表现为增生低下，其预后和治疗均有特殊之处。

3. 组织化学染色　常用以下组织化学染色以协助鉴别细胞类型。

(1) 过氧化物酶：在早幼阶段以后的粒细胞为阳性；幼稚及成熟单核细胞为弱阳性；淋巴细胞和浆细胞均为阴性。各类型分化较低的原始细胞均为阴性。

(2) 酸性磷酸酶：原始粒细胞大多为阴性，早幼粒以后各阶段粒细胞为阳性；原始淋巴细胞弱阳性，T 细胞强阳性，B 细胞阴性；原始和幼稚单核细胞强阳性。

笔记

(3) 碱性磷酸酶：成熟粒细胞中此酶的活性在急性粒细胞白血病时明显降低，积分极低或为0；在急性淋巴细胞白血病时积分增加；在急性单核细胞白血病时积分大多正常。

(4) 苏丹黑：此染色结果与过氧化物酶染色的结果相似：原始及早幼粒细胞阳性；原淋巴细胞阴性；原单核细胞弱阳性。

(5) 糖原：原始粒细胞为阴性，早幼粒细胞以后各阶段粒细胞为阳性；原始及幼稚淋巴细胞约半数为强阳性，余为阳性；原始及幼稚单核细胞多为阳性。

(6) 非特异性酯酶（萘酚酯，NASDA）：这是单核细胞的标记酶，幼稚单核细胞强阳性，原始粒细胞和早幼粒细胞以下各阶段细胞为阳性或弱阳性，原始淋巴细胞阴性或弱阳性。

4. 溶菌酶检查　血清中的溶菌酶主要来源于破碎的单核细胞和中性粒细胞，测定血清与尿液中溶菌酶的含量可以协助鉴别白血病的细胞类型。正常人血清含量为4~20mg/L；尿液中不含此酶。在急性单核细胞白血病时，其血清及尿液的溶菌酶浓度明显增高；急性粒细胞白血病时中度增高；急性淋巴细胞白血病时则减少或正常。

【诊断和鉴别诊断】

典型病例根据临床表现、血象和骨髓象的改变即可作出诊断。发病早期症状不典型，特别是白细胞数正常或减少者，其血涂片不易找到幼稚白细胞时，可使诊断发生困难。须与以下疾病鉴别。

1. 再生障碍性贫血　本病血象呈全血细胞减少；肝、脾、淋巴结不肿大；骨髓有核细胞增生低下，无幼稚白细胞增生。

2. 传染性单核细胞增多症　本病肝、脾、淋巴结常肿大；白细胞数增高并出现异型淋巴细胞，易与急性淋巴细胞白血病混淆。但本病病程经过一般良好，血象多于1个月左右恢复正常；血清嗜异性凝集反应阳性；骨髓无白血病改变。

3. 类白血病反应　为造血系统对感染、中毒和溶血等刺激因素的一种异常反应，以外周血出现幼稚白细胞或白细胞数增高为特征。当原发疾病被控制后，血象即恢复正常。此外，根据血小板数多正常；白细胞中有中毒性改变，如中毒颗粒和空泡形成；中性粒细胞碱性磷酸酶积分显著增高等可与白血病区别。

4. 风湿性关节炎　有发热、关节疼痛症状者易与风湿性关节炎混淆，须注意鉴别。

【治疗】

急性白血病的治疗主要是以化疗为主的综合疗法，其原则是早期诊断、早期治疗；应严格区分白血病的类型，按照类型选用不同的化疗方案和相应的药物剂量；采用早期连续适度化疗和分阶段长期规范治疗的方针。同时要早期防治中枢神经系统白血病和睾丸白血病，注意支持疗法。持续完全缓解2~3年者方可停止治疗。

1. 支持疗法

(1) 防治感染：在化疗阶段，保护性环境隔离降低院内交叉感染具有较好效果。并发细菌性感染时，应首选强力的抗生素以控制病情，并根据药物敏感试验结果调整抗生素。并发真菌感染者，可选用抗真菌药物，如两性霉素B或伏立康唑等治疗；并发病毒感染者可选用抗病毒药物，如阿昔洛韦、更昔洛韦等治疗；怀疑并发卡氏肺囊虫肺炎者，应选用复方磺胺甲噁唑。

(2) 成分输血：明显贫血者可输红细胞；因血小板减少而致出血者，可输浓缩血小板。有条件时可酌情静脉输注丙种球蛋白。

(3) 集落刺激因子：化疗期间如骨髓抑制明显，可予G-CSF等集落刺激因子。

(4) 高尿酸血症的防治：在化疗早期，由于大量白血病细胞破坏分解而引起高尿酸血症，导致尿酸结石梗阻、少尿或急性肾衰竭，故应注意补充水分。为预防高尿酸血症，可口服别嘌呤醇(allopurinol)。

(5) 其他：在治疗过程中，要增加营养。有发热、出血时应卧床休息。要注意口腔卫生，防止

笔记

感染和黏膜糜烂。并发弥散性血管内凝血时，可用肝素治疗。

2. 化学药物治疗（化疗） 目的是杀灭白血病细胞，解除白血病细胞浸润引起的症状，使病情缓解并巩固治疗效果，减少耐药而治愈。

ALL 的化疗：高危（HR），中危（IR）和标危（SR）的小儿 ALL 均需经历下列阶段的治疗：

1）诱导治疗：诱导缓解治疗是患儿能否长期无病生存的关键，需联合数种化疗药物，最大限度地杀灭白血病细胞，从而尽快达到完全缓解。不同治疗协作组的方案略有不同，但基本方案如下：长春新碱（VCR）1.5mg/m^2，静脉注射，每周 1 次，共 4 次，于化疗的第 8 天（d_8，下同）、d_{15}、d_{22}、d_{29} 使用；柔红霉素（DNR）30mg/m^2，静脉滴注，于 d_8~d_{10} 或 d_8 起每周 1 次共 2~4 次；门冬酰胺酶（L-ASP）6000~10 000U/ m^2，静脉滴注或肌内注射，于 d_{11} 起隔天或隔 2 天 1 次，共 8 次；泼尼松（Pred）d_1~d_{28} 为 60mg/ m^2/d，分次口服，d_{29} 起减量，至 d_{36} 停用；或以地塞米松（Dex）取代泼尼松，d_1~d_{28} 为 6~10mg/（m^2·d），分次口服，减量方法同泼尼松。

2）巩固治疗：小儿 ALL 达到完全缓解（CR）时，体内仍残存约达 10^8 个白血病细胞，这种状态称为微小残留病变（minimal residual disease，MRD）。因此，有必要采用较强的巩固治疗。全国方案推荐环磷酰胺（CTX）1000mg/m^2，快速静脉滴注，d_1；阿糖胞苷（Ara-C）1g/m^2，每 12 小时静脉滴注 1 次，共 6 次，d_2~d_4 静脉滴注；6- 硫基嘌呤(6-MP)50mg/(m^2·d)，晚间 1 次口服，d_1~d_7，简称 CAM 方案。

3）预防髓外白血病：由于大多数药物不能进入中枢神经系统、睾丸等部位，如果不积极预防髓外白血病，CNSL 在 3 年化疗期间的发生率可高达 50% 左右；TL 的发生率在男孩中亦可有 5%~30%。CNSL 和 TL 均会导致骨髓复发、治疗失败，因此，有效的髓外白血病的预防是白血病，特别是急性淋巴细胞白血病患儿获得长期生存的关键措施之一。

预防性治疗的常用方法：

A. 三联鞘内注射法（IT）：常用 MTX、Ara-C、Dex 3 种药物联合鞘内注射，剂量见表 15-3。

表 15-3 不同年龄三联鞘内注射法药物剂量（mg/ 次）

年龄	MTX	Ara-c	Dex
<12 个月	5	12	2
12~24 个月	7.5	15	2
25~35 个月	10	25	5
≥36 个月	12.5	35	5

B. 大剂量甲氨蝶呤 - 四氢叶酸钙（HDMTX-CF）疗法：每 10~14 天为 1 疗程。每疗程 MTX 剂量为 2~5g/m^2，共用 3~4 疗程。其中 1/10~1/6 量（<500mg）作为突击量，在 30 分钟内快速静脉滴入，余量于 12~24 小时内匀速滴入；突击量 MTX 滴入后 0.5~2 小时内行三联鞘内注射 1 次；开始滴注 MTX 36 小时后用 CF 解救，剂量为每次 15mg/m^2，首剂静脉注射，以后每 6 小时口服或肌内注射，共 6~8 次。HDMTX 治疗前后 3 天口服碳酸氢钠 1.0g，每日 3 次，并在治疗当天给 5% 碳酸氢钠 3~5ml/kg 静脉滴注，使尿 pH>7.0；用 HDMXT 当天及后 3 天需水化治疗，每日液体总量 3000ml/m^2。SR 的 MTX 为 2g/m^2；IR 根据不同亚型采用 3~5g/m^2。在用 HDMTX 的同时，每天口服 6-MP 25mg/m^2，共 7~14 天。BFM 国际协作组对 HR 则多药联合组成强烈巩固方案，例如：地塞米松每天 20mg/m^2，从 d_1~d_5；VCR 1.5mg/m^2，于 d_1 和 d_6；CTX 每次 200mg/m^2，从 d_2 下午起每 12 小时 1 次，共 5 次；Ara-C 每次 2g/m^2，于 d_5 起每 12 小时 1 次，共 2 次；L-ASP 25 000U/m^2，于 d_6、d_{11} 各 1 次。由于 MTX 5g/m^2 毒副作用较大，应常规监测血药浓度，并根据监测结果调整 CF 的解救剂量和次数。

C. 颅脑放射治疗：>4 岁的 HR-ALL 患儿诊断时白细胞数 >100 × 10^9/L、T-ALL 或有 CNSL，或因种种原因不宜行 HDMTX-CF 治疗，均应进行颅脑放射治疗。在 CR 后 6 个月时进行，放射总剂量为 12Gy，分 15 次于 3 周内完成。近年来，颅脑放疗后的远期副作用已引起临床医师的高

笔记

度关注，因此，国际上采用该方法者越来越少。

D. 早期强化治疗或再诱导治疗：目的仍然是治疗 MRD，常用 VDLDex 方案，VCR、DNR 均于 d_1、d_8 应用，剂量和用法同诱导治疗。L-ASP 6000~10 000U/m^2，d_1 起隔天或隔 2 天 1 次，共 6~8 次。Dex 6mg/(m^2·d)，d_1~d_{14}。休息 1~2 周按 CAM［除 Ara-c 为 75mg/(m^2·d)，d_1~d_4，d_8~d_{11} 外，其余用法见巩固治疗］治疗。

E. 维持治疗和加强治疗：为了巩固疗效，达到长期缓解或治愈的目的，必须在上述疗程后进行维持治疗和加强治疗：对 ALL 一般主张用 6- 巯基嘌呤(6-MP) 或 6- 硫鸟嘌呤(6-TG)+MTX 维持治疗，维持期间一些治疗协作组采用定期用原诱导缓解方案或其他方案强化，也有一些协作组例如 BFM 不强化，总疗程 2~3 年。

F. 中枢神经系统白血病(CNSL)的治疗：初诊时已发生 CNSL 者，照常进行诱导治疗，同时给予三联鞘内注射(表 15-3)，全国方案于第 1 周 3 次，第 2 和第 3 周各 2 次，第 4 周 1 次，共 8 次。一般在鞘内注射化疗 2~3 次后 CSF 常转为阴性。在完成诱导缓解、巩固、髓外白血病防治和早期强化后，进行颅脑放射治疗，剂量同上。颅脑放疗后不再用 HDMTX-CF 治疗，但三联鞘内注射必须每 8 周 1 次，直到治疗终止。完全缓解后在维持巩固期发生 CNSL 者，BFM 协作组改用"复发方案"重新诱导治疗。

G. 睾丸白血病(TL)治疗：初诊时已发生 TL 者，先诱导治疗至 d_{33}，评价证实 TL 仍存在者，按"高危"方案治疗，双侧 TL 者进行双侧睾丸放射治疗，总剂量为 24~30Gy，分 6~8 天完成；单侧者可行切除术，亦可行睾丸放射治疗；与此同时继续进行巩固、髓外白血病防治和早期强化治疗。在缓解维持治疗期发生 TL 者，按上法予以治疗，紧接着用 VDLDex 和 VP16+Ara-C 方案各治疗 1 疗程。

3. 急性非淋巴细胞白血病的治疗

(1) 诱导治疗：与 ALL 相比，ANLL 的诱导化疗难度更大，并发症较多，每个患者都必须经过骨髓抑制期才有可能完全缓解。

1) 除 M_3 外，各型 ANNL 的诱导治疗常用的基本方案如下：① DA 方案：DNR 每日 30~40mg/m^2，静脉滴注，每日 1 次，d_1~d_3；Ara-C 每日 150~200mg/m^2，静脉滴注或肌内注射，分 2 次(q12h)，d_1~d_7。② DEA 方案：DNR 和 Ara-C 同上；VP16(或 VM26) 每日 100~150mg/m^2，静脉滴注，每日 1 次，d_5~d_7。

2) M_3 者，任选以下方案：①全反式维 A 酸(ATRA)25~30mg/(m^2·d)，d_1~d_{60}，口服；DNR 40mg/(m^2·d)，d_8~d_{10}，静脉滴注 30 分钟；Ara-C 100mg/(m^2·d)，d_8~d_{14}，分 2 次，每 12 小时静脉滴注 1 次，皮下注射。② ATRA 25~30mg/(m^2·d)，d_1~d_{30}，口服；三氧化二砷(As_2O_3)0.3~0.5mg/(kg·d)，d_1~d_{20}，静脉滴注。

(2) 缓解后治疗：①巩固治疗：采用原有效的诱导方案治疗 1~2 疗程；②根治性强化治疗：采用含中大剂量 Ara-C 的化疗方案治疗，或造血干细胞移植。

4. 造血干细胞移植(hematological stem cell transplantation，HSCT)　联合化疗是目前根治大多数 ALL 和部分 ANLL 的首选方法。鉴于 HSCT 是一种高风险(移植相关合并症及死亡)、高投入(经济承受力)的医疗手段，即使移植成功，仍存在着复发的可能性。因此，要严格掌握移植时机：①高危型(HR)ALL 第 1 次完全缓解(CR_1)，中危型(IR)ALL 或标危型(SR)ALL 化疗期间 CR_2。② HR-ANLL CR_1；复发 ANLL CR_2。③ M_3 治疗 1 年后融合基因仍持续阳性者。

【预后】

近十年来由于化疗的不断改进，急性淋巴细胞白血病已不再被认为是致死性疾病，5 年无病生存率达 70%~85%；急性非淋巴细胞白血病的初治完全缓解率亦已达 80%，5 年无病生存率约为 40%~60%。

(方建培)

笔记

第七节 朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis,LCH),以前称组织细胞增生症X(histiocytosis X),是一组由树突状细胞(抗原呈递细胞)异常增生、临床表现多样、多发于小儿的疾病,男多于女。根据临床主要表现将本症分为三型,即勒-雪病(Letterer-Siwe disease,LS)、韩-薛-柯病(Hand-Schuller-Christian disease,HSC)和骨嗜酸性粒细胞肉芽肿(eosinophilic Granuloma of bone,EGB),但各型之间临床表现又可以相互重叠,出现中间型。其组织学特点是朗格汉斯细胞增生、浸润,并伴有嗜酸性粒细胞、单核-巨噬细胞和淋巴细胞等不同程度的增生。目前多认为它们是一组与免疫功能异常有关的反应性增殖性疾病。国际组织细胞协会协作组(WGHS)将朗格汉斯细胞组织细胞增生症归为组织细胞增生症Ⅰ类,以便与单核-巨噬相关性细胞疾病(Ⅱ类,如噬血细胞综合征)及恶性组织细胞病和急性单核细胞白血病(Ⅲ类)相区别。

【病理】

病变可只限于单个器官或孤立病灶,也可同时侵犯多个器官,其中以肺、肝、淋巴结、骨骼、皮肤、垂体等处病变最为显著。尸检材料观察同一患者的不同器官或同一器官的不同部位,其组织学改变不同。显微镜下除组织细胞外,还可见到嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、多核巨细胞和充脂性组织细胞(即泡沫细胞)等,但不见分化极差的恶性组织细胞。病变久者可见大量充脂性组织细胞和嗜酸性粒细胞,形成肉芽肿。各种病理改变中,朗格汉斯细胞(LC)增生最具特征性。LC表达CD1a,直径约12μm,胞核不规则,有核裂或分叶,核仁明显,细胞质不规则,电镜下细胞质内含分散的呈网球拍状或棒状的细胞器,称为Birbeck颗粒。

【临床表现】

由于受累器官、部位及年龄不同而有较大差异。一般年龄越小,病情越重,随年龄增长而病变越局限,症状也越轻。现根据有关资料分如下3型,但各型之间临床表现又可以相互重叠,出现中间型。

1. 勒-雪病

(1)发病年龄:多在1岁以内发病,起病急,病情重,病变广泛,可侵犯全身多个系统器官。

(2)发热:热型不规则,高热与中毒症状不一致。

(3)皮疹:出现较早,多分布于躯干、头皮发际部,四肢较少;为红色或棕黄色斑丘疹,继而呈出血性,亦可呈湿疹样、脂溢性皮疹,以后结痂,脱痂后留有白斑或色素沉着。各期皮疹可同时存在,常成批发生。

(4)肝、脾和淋巴结肿大:肝、脾中重度肿大,脾肿大较为明显,肝功能异常和黄疸,多有淋巴结肿大。

(5)呼吸道症状:常有咳嗽、气促、青紫,但肺部体征不明显。可合并肺大疱或自发性气胸等。可有喘憋症状,甚至导致呼吸衰竭而死亡。

(6)其他:有贫血、中耳炎、腹泻和营养不良等。

2. 韩-薛-柯病

(1)发病年龄:多见于2~4岁,5岁以后减少。起病缓慢,骨和软组织器官均可损害。

(2)骨质缺损:最早、最常见为颅骨缺损,病变开始为头皮组织表面隆起,硬而有轻度压痛,病变蚀穿颅骨外板后肿物变软,触之有波动感,缺损边缘锐利、分界清楚;此后肿物逐渐被吸收、局部凹陷。除颅骨外,可见下颌骨破坏、牙齿松动、脱落、齿槽脓肿等;骨盆、脊柱、肋骨、肩胛骨和乳突等亦常受累。

(3)突眼:因眶骨破坏而表现为眼球凸出和眼睑下垂,多为单侧

(4)尿崩:为垂体和下丘脑组织受浸润所致,个别患儿可见蝶鞍破坏

笔记

(5) 其他：有孤立、稀疏的黄色丘疹，呈黄色瘤状；久病者可导致发育迟缓。

3. 骨嗜酸性粒细胞肉芽肿

(1) 发病年龄：各年龄组均可发病，尤多见于4~7岁。

(2) 骨骼破坏：本型的主要表现为单发病灶，常无软组织和器官损害。病变局部肿胀而微痛，无红热，有时可见病理性骨折。任何骨均可受累，但以扁平骨较多见，颅骨最常见，其他有下颌骨、四肢骨、骨盆骨和脊椎等。椎骨受累可出现脊髓压迫症状。

(3) 其他：多发病灶者可伴有发热、厌食、体重减轻等；偶有肺嗜酸性粒细胞肉芽肿。

由于LCH可同时侵犯多个器官，各器官受累的标准如下：

1. "危险器官"受累的标准

(1) 造血功能受累(伴或不伴骨髓侵犯)：符合以下≥2项：①贫血：血红蛋白<100g/L，婴儿<90g/L(排除铁缺乏等其他原因)；②白细胞减少：白细胞$<4\times10^9/L$；③血小板减少：血小板$<100\times10^9/L$。骨髓侵犯：骨髓涂片上证实有CD1a阳性细胞。

(2) 脾受累：脾在锁骨中线肋缘下>2cm。

(3) 肝受累：符合以下≥1项：①肝在锁骨中线肋缘下>3cm；②肝功能不良：血浆蛋白<55g/L，白蛋白<25g/L，不是由于其他原因所致；③LCH的组织病理学诊断。

(4) 肺受累：符合以下≥1项：①肺高分辨率CT(HR-CT)的典型表现(如果条件许可，应用低剂量多探测器HR-CT)；②LCH的组织病理学/细胞学诊断。

2. 特殊部位受累　颈椎破坏导致脊髓压迫或病变波及脊髓。

3. 可危及中枢神经系统的损害　长期的颅骨受累(不包括穹隆受累)可累及垂体或下丘脑，导致发育迟缓或尿崩症。

根据上述器官受累的标准，以脏器与系统受累为主，进一步对病情进行临床分类，以便指导治疗。

1. 单系统LCH(single system LCH，SS-LCH)　有1个脏器/系统受累(单病灶或多病灶)：①单病灶或多病灶(>1个)骨骼受累；②皮肤受累；③淋巴结受累(不是其他LCH损害的引流淋巴结)；④肺受累；⑤下丘脑、垂体/中枢神经系统受累；⑥其他(甲状腺、胸腺等受累)。

2. 多系统LCH(multiple system LCH，MS-LCH)　有≥2个脏器/系统受累，伴或不伴"危险器官"受累。

3. 下列定位及病变程度分类是全身治疗的指征：包括：①SS-LCH伴有可危及中枢神经系统的损害；②SS-LCH伴有多病灶骨骼损害；③SS-LCH伴有特别部位损害；④MS-LCH伴或不伴危险器官损害。

【辅助检查】

1. 血液学检查　MS-LCH患者可有不同程度的贫血；白细胞数正常、减少或增多；血小板数正常或减少。也可无明显变化。

2. 影像学检查　对诊断有帮助，不少病例甚至由影像学检查最先发现。

(1) X线：骨骼系统受累的LCH病变部位呈虫蚀样改变，甚至为巨大缺损，为溶骨性凿穿样损害，形状不规则，呈圆形或椭圆形。脊柱改变多表现为椎体破坏，偶见椎旁脓肿。下颌骨浸润时牙槽硬板及支持骨破坏，出现漂浮齿征象。

(2) CT：肺部是最易受损的器官之一。典型表现为肺野透亮度减低，呈毛玻璃状，两肺弥漫网状或网点状阴影，或在网点状基础上有局限或弥漫的阴影颗粒。病变表现从弥漫性纤维化以及弥散性结节浸润病变到弥散性囊性变，严重者可见弥散性小囊肿、肺气肿、气胸、纵隔气肿或皮下气肿等，婴幼儿常见胸腺肿大。

(3) MRI：对累及中枢神经软组织损害的诊断更为准确。

(4) 超声检查：对肝脾受累及包块性质的检查有重要意义，可在彩超引导下行病灶穿刺活

笔记

检术。

3. 全身骨显像 全身骨显像一次检查即可观察到患儿的全身骨骼，对于完整显示病变骨骼具有优势。骨骼病变骨显像通常表现为局灶性异常放射性浓集或类圆形放射性稀疏、缺损伴周边环形放射性浓集。

4. 骨髓细胞学检查 对于有血常规改变者或怀疑有骨髓侵犯者可行骨髓穿刺检查，了解有无 LC 及免疫组化有无 CD1a 阳性细胞。对分型及预后有重要意义。

5. 病理检查 皮疹压片和病灶活体组织检查发现 LC 是诊断的重要依据。皮疹压片法操作简便，患者痛苦小，阳性率高。可做皮疹、淋巴结、齿龈或肿物的活体组织检查或病灶局部穿刺物或刮出物的病理检查。病理切片发现病变区可见典型 LC 存在，及嗜酸性粒细胞及巨噬细胞、淋巴细胞等浸润。免疫组化可见 CD31/S-100、CD1a、langerin（CD207）阳性表达。有条件者应取新鲜病理组织做电镜检查，观察病变部位有无典型 LC 存在，胞浆中是否有 Birbeck 颗粒存在。

6. 其他 对有眼、耳、口腔受累者可行眼压、耳镜、牙片等专科检查。α-D 甘露糖酶试验阳性、花生凝集素结合试验阳性。

【诊断】

凡原因不明的发热、皮疹、贫血、耳溢脓、反复肺部感染，肝、脾、淋巴结肿大，眼球凸出、尿崩、颅骨缺损、头皮肿物等均应考虑本病。诊断需要结合病史体征、影像学检查和病理三方面。2009 年国际组织细胞协会制订的病理诊断标准如下：

1. 初诊 压片、皮肤活体组织检查、淋巴结、肿物穿刺或手术标本病理检查光镜发现典型 LC 浸润。

2. 诊断 初诊的基础上以下 4 项中≥2 项指标阳性：① ATP 酶阳性；② CD31/S-100 阳性表达；③ α-D 甘露糖酶试验阳性；④花生凝集素结合试验阳性。

3. 确诊 在光镜检查的初诊基础上，以下 3 项中≥1 项指标阳性：① langerin 阳性；② CD1a 抗原阳性；③电镜检查发现病变细胞内含 Birbeck 颗粒。

【治疗】

1. 单系统病变（通常是骨骼、淋巴结、皮肤）的临床病程一般是良性的，自发缓解率较高，因此应该进行最低限度的治疗。手术刮除，甚至更少，低剂量的局部放疗（4~6Gy）就能达到治疗目的。不宜手术刮除的局部病灶，可病灶内局部注射糖皮质激素，甲泼尼龙每次 75~750mg。单纯骨损害者可试用吲哚美辛（indomethacin）。

2. 多系统 LCH 应进行系统性的联合化疗，以减少疾病的复发率以及改善长期预后。MS-LCH 化学治疗：①长春碱（VBL）+ 泼尼松 6 周诱导方案：VBL 每次 $6mg/m^2$，每周第 1 天静脉推注 1 次；泼尼松，每日 $40mg/m^2$，分次口服，连用 4 周，第 5 周、第 6 周逐渐减量。②对于原有症状及体征持续存在或有新病灶出现者，可应用 6 周 VBL+ 泼尼松第 2 疗程方案：VBL 应用同前，每周在静脉推注 VBL 当天开始口服 3 天泼尼松，剂量同上。③维持治疗：在上述治疗 6~12 周后症状、体征消失的患者进入维持治疗，总疗程 12 个月。每 3 周应用 1 次 VBL，方法同上；应用 VBL 的每周中，口服 5 天泼尼松，剂量同上；维持治疗期间每天口服 6- 巯基嘌呤（6-MP），每日 $50mg/m^2$。SS-LCH 伴有可危及 CNS 的损害或多病灶骨骼损害或特别部位损害：应用上述 VBL + 泼尼松 6 周初治方案，接或不接第 2 疗程，然后应用上述维持治疗，但不用 6-MP。总疗程 12 个月。

3. 对于难治性（正规治疗无效）或复发的伴有“危险器官”受累的 MS-LCH、伴有造血功能低下的 MS-LCH，可在原方案基础上加用阿糖胞苷、依托泊苷、甲氨蝶呤、2- 氯脱氧腺苷（2-CdA）等化疗药物。

4. 其他 在化疗的同时，可加用胸腺素，每次 1~2mg，肌内注射，隔日 1 次。亦可试用 α- 干扰素和环孢素，对于同时减少化疗的毒副反应，改善免疫功能有一定作用。存在感染者可给予

笔记

积极抗感染治疗。尿崩症可用鞣酸加压素或去氨加压素(DDAVP)治疗。生长发育障碍者可试用生长激素。

【预后】

本病预后与发病年龄、受累器官多少、器官功能损害及初期治疗反应有关。年龄越小,受累器官越多,预后越差;年龄 >5 岁,单纯骨损害多可自愈;肺、肝、脾、骨髓等受侵犯且对初期治疗反应差者预后不良。痊愈患儿中少数可有尿崩症、智能低下、发育迟缓、颌骨发育不良等后遗症。

(盛光耀)

参考文献

1. Kliegman RM, Stanton BF, Geme Ⅲ JW St, et al. Nelson Textbook of Pediatrics.19th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
2. WHO/NHD.Iron Deficiency Anaemia Assessment.Prevention and Control. 2001.
3. 方建培,陈纯,金润铭.儿童白血病的诊断和治疗.北京:人民卫生出版社,2008.
4. Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, et al.The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice Guideline for Immune thrombocytopenia.Blood, 2011, 117:4190-4207.
5. 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准.第3版.北京:科学出版社,1999:191-202.

笔记

第十六章　神经肌肉系统疾病

第一节　神经系统疾病检查方法

一、神经系统体格检查

小儿神经系统检查,原则上与成人相同,但由于小儿神经系统发育尚未成熟,加之体格检查时常不合作,因而小儿神经系统检查有其特殊性。如伸直性跖反射,在成人或年长儿属病理性,但在婴幼儿却是一种暂时的生理现象。因此,对小儿神经系统检查与评价时,不能脱离相应年龄期的正常生理学特征。

(一) 一般检查

1. 意识和精神行为状态　根据小儿对各种刺激的反应判断意识有无障碍,意识障碍分为嗜睡、意识模糊、浅昏迷和深昏迷。观察精神行为状态,注意有无烦躁不安、激惹、谵妄、迟钝、抑郁、幻觉及定向力障碍等。

2. 气味　某种特殊气味可作为疾病诊断的线索。如苯丙酮尿症患儿有鼠尿味;枫糖尿症有烧焦糖味;异戊酸血症有干酪味或汗脚味;蛋氨酸吸收不良症有干芹菜味;有机磷农药中毒有大蒜味。

3. 面容　有些疾病具有特殊面容,如眼距宽、塌鼻梁可见于先天愚型;舌大而厚见于黏多糖病、克汀病;耳大可见于脆性 X 染色体综合征等。

4. 皮肤　某些神经疾病可伴有特征性皮肤异常。面部血管纤维瘤、四肢、躯干皮肤色素脱失斑提示结节性硬化症;头面部红色血管瘤提示脑面血管瘤病(Sturge-Weber 综合征);"咖啡牛奶斑"提示神经纤维瘤病;皮肤条状、片状或大理石花纹状的黑褐色色素增生提示色素失调症;共济失调毛细血管扩张症(Louis-Bar 综合征)球结膜及面部毛细血管扩张;苯丙酸尿症患儿皮肤白皙,头发呈黄褐色。

5. 头颅　观察头颅的外形和大小。"舟状颅"见于矢状缝早闭;"扁头畸形"见于冠状缝早闭;"塔头畸形"见于各颅缝均早闭。头围可粗略反映颅内组织的容量。头围过大时要注意脑积水、硬膜下血肿、巨脑症;头围过小警惕脑发育停滞或脑萎缩,注意头皮静脉是否怒张、头部有无肿物及瘢痕。注意前囟门的大小和紧张度、颅缝的状况等。囟门过小或早闭见于头小畸形;囟门晚闭或过大见于佝偻病、脑积水等;前囟隆起有波动感提示颅内压增高;前囟凹陷见于脱水等。生后 6 个月后不容易再摸到颅缝,若颅内压增高,可使颅缝裂开,叩诊时可呈"破壶音"。对疑有硬膜下积液、脑穿通畸形的婴儿,可在暗室内用电筒做颅骨透照试验,前额部光圈 >2cm,枕部 >1cm,或两侧不对称时对诊断有提示意义。

6. 脊柱　注意有无畸形、异常弯曲、强直,有无叩击痛等。还要注意背部中线部位皮肤有无凹陷的小窝,有时还伴有异常毛发增生,见于隐性脊柱裂、皮样窦道或椎管内皮样囊肿。

(二) 脑神经检查

1. 嗅神经　反复观察对香水、薄荷或某些不适气味的反应。嗅神经损伤常见于先天性节细胞发育不良或额叶、颅底病变者。

2. 视神经　检查视觉、视力、视野和眼底。正常儿出生后即有视觉,检查小婴儿的视觉可用移动的光或鲜艳的物品。眼底检查对神经系统疾病的诊断有重要意义,注意视乳头、视神经及

笔记

视网膜有无异常。根据需要检查视力、视野。

3. 动眼、滑车、展神经　此三对脑神经支配眼球运动、瞳孔反射及眼睑。观察有无眼睑下垂、斜视、眼球震颤。检查眼球运动时，注意眼球有无上、下、左、右等各个方向的运动受限。若眼球运动在某个方向受限，瞳孔括约肌功能正常，为眼外肌麻痹，否则为眼内肌麻痹。眼球运动神经的损伤有周围性、核性、核间性、核上性。检查瞳孔要注意其外形、大小、会聚和对光反射等。

4. 三叉神经　注意张口下颌有无偏斜，咀嚼时扪两侧咬肌及颞肌收缩力，以判断其运动支的功能。观察额面部皮肤对疼痛刺激的反应，并用棉絮轻触角膜，检查角膜反射以了解感觉支的功能。

5. 面神经　观察随意运动或表情运动（如哭或笑）时双侧面部是否对称。周围性面神经麻痹时，患侧上、下面肌同时受累，表现为病变侧皱额不能，眼睑不能闭合，鼻唇沟变浅，口角向健侧歪斜。中枢性面瘫时，病变对侧眼裂以下面肌瘫痪，病变对侧鼻唇沟变浅，口角向病变侧歪斜，但无皱额和眼睑闭合功能的丧失。

6. 听神经和前庭神经　观察小儿对突然响声或语声的反应，以了解有无听力损害。对可疑患者，应进行特殊听力测验。检查前庭功能可选用旋转试验或冷水试验。旋转试验时，检查者将婴儿平举，原地旋转4~5圈，休息5~10分钟后用相同方法向另一侧旋转。冷水试验是以冷水（2~4ml）外耳道灌注，此法可测定单侧前庭功能，其结果较旋转试验准确。正常小儿在旋转中或冷水灌注后均出现眼球震颤，前庭神经病变时则不能引出眼球震颤。

7. 舌咽和迷走神经　为混合神经，常同时受累。损伤时出现吞咽困难、声音嘶哑、饮水返呛、咽反射消失，临床上称真性延髓麻痹。由于舌咽和迷走神经的运动核受双侧皮质支配，单侧核上性病变时可无明显症状。当双侧皮质脑干束损伤时出现构音和吞咽障碍，而咽反射存在，称假性延髓麻痹。

8. 副神经　检查胸锁乳突肌和斜方肌的肌力、肌容积。病变时患侧肩部变低，耸肩、向对侧转头无力，肌肉也可有萎缩。

9. 舌下神经　其主要作用是将舌伸出。一侧中枢性舌下神经麻痹时，伸舌偏向病变的对侧，即舌肌麻痹侧；而一侧周围性舌下神经瘫痪时，伸舌偏向病变同侧，亦为舌肌麻痹侧，且伴舌肌萎缩与肌纤维颤动。

（三）运动功能检查

1. 肌容积　有无肌肉萎缩或假性肥大。

2. 肌张力　指安静情况下的肌肉紧张度。检查时触摸肌肉硬度并做被动运动，以体会肌紧张度与阻力。肌张力增高多见于上运动神经元性损害和锥体外系病变，但注意半岁内正常婴儿肌张力也可稍增高。下运动神经元或肌肉疾病时肌张力降低，肌肉松软，甚至关节可以过伸。

3. 肌力　是指肌肉做主动收缩时的力量。观察小儿力所能及的粗大和精细运动，以判断各部位肌群的肌力。一般把肌力分为0~5级，0级：完全瘫痪，无任何肌收缩活动；1级：可见轻微肌收缩，但无肢体移动；2级：肢体能在床上移动，但不能抬起；3级：肢体能抬离床面，但不能对抗阻力；4级：能做部分对抗阻力的运动；5级：正常肌力。

4. 共济运动　可观察婴儿手拿玩具的动作是否准确。年长儿则能和成人一样完成指鼻、闭目难立（Romberg征）、跟膝胫和轮替运动等检查。然而，当患儿存在肌无力或不自主运动时，也会出现随意运动不协调，不要误认为共济失调。

5. 姿势和步态　姿势和步态与肌力、肌张力、深感觉、小脑以及前庭功能都有密切关系。观察小儿各种运动中姿势有何异常。常见的异常步态包括：双下肢的剪刀式或偏瘫性痉挛性步态；足间距增宽的小脑共济失调步态；高举腿、落足重的感觉性共济失调步态；髋带肌无力的髋部左

笔记

右摇摆的"鸭步"等。

6. 不自主运动 主要见于锥体外系疾病，常表现为舞蹈样运动、扭转痉挛、手足徐动症或一组肌群的抽动等。每遇情绪紧张或进行主动运动时加剧，入睡后消失。

(四) 感觉功能检查

临床上很难在学龄前儿童获得充分合作；即使在学龄儿童，也往往需要检查者更加耐心及反复检查。具体检查方法与成人基本相同。

1. 浅感觉 包括痛觉、触觉和温度觉。痛觉正常者可免去温度觉测试。

2. 深感觉 位置觉、音叉振动觉。

3. 皮质感觉 闭目状态下测试两点辨别觉，或闭目中用手辨别常用物体的大小、形态或轻重等。

(五) 反射检查

小儿的反射检查可分为两大类，第一类为终身存在的反射，即浅反射和腱反射；第二类为暂时性反射，或称原始反射（primitive reflexes）。

1. 浅反射和腱反射

(1) 浅反射：腹壁反射要到 1 岁后才比较容易引出，最初的反应呈弥散性。提睾反射要到出生 4~6 个月后才明显。

(2) 腱反射：新生儿期已可引出肱二头肌、膝和踝反射。腱反射减弱或消失提示神经、肌肉、神经肌肉接头处或小脑疾病。反射亢进和踝阵挛提示上运动神经元疾患。恒定的一侧性反射缺失或亢进有定位意义。

2. 小儿时期暂时性反射 生后最初数月婴儿存在许多暂时性反射。随年龄增长，各自在一定的年龄期消失，见表 16-1。当它们在应出现的时间内不出现，或该消失的时间不消失，或两侧持续不对称都提示神经系统异常。

表 16-1 正常小儿暂时性反射的出现和消失年龄

反射	出现年龄	消失年龄	反射	出现年龄	消失年龄
拥抱反射	初生	3~6 个月	颈肢反射	2 个月	6 个月
吸吮反射和觅食反射	初生	4~7 个月	迈步反射	初生	2 个月
握持反射	初生	3~4 个月	颈拨正反射	初生	6 个月

另外，正常小儿 5~7 个月出现支撑反射，9~10 个月出现降落伞反射，此反射可持续终生。如不能按时出现，则提示有脑性瘫痪或发育迟缓的可能。

(六) 病理反射

包括 Babinski 征、Chaddock 征、Gordon 征和 Oppenheim 征等，检查和判断方法同成人。

然而，正常 2 岁以下婴儿可呈现双侧 Babinski 征阳性，若该反射恒定不对称或 2 岁后继续阳性时，提示锥体束损害。

(七) 脑膜刺激征

包括颈强直、Kernig 征和 Brudzinski 征。检查和判定方法同成人。

二、神经系统辅助检查

(一) 脑脊液检查

腰椎穿刺取脑脊液（cerebral spinal fluid，CSF）检查，是诊断颅内感染和蛛网膜下腔出血的重要依据。脑脊液可被用于多种项目的检测，主要包括外观、压力、常规、生化和病原学检查等。然而，对严重颅内压增高的患儿，在未有效降低颅内压之前，腰椎穿刺有诱发脑疝的危险，应特别谨慎。颅内几种常见感染性疾病的脑脊液改变特征见表 16-2。

笔记

表 16-2 颅内常见感染性疾病的脑脊液改变特点

	压力(kPa)	外观	潘氏试验	白细胞(×10⁶/L)	蛋白(g/L)	糖(mmol/L)	氯化物(mmol/L)	查找病原
正常	0.69~1.96	清亮透明	-	0~10	0.2~0.4	2.8~4.5	117~127	
化脓性脑膜炎	不同程度增高	米汤样混浊	+~+++	数百至数千，多核为主	明显增高	明显降低	多数降低	涂片或培养可发现致病菌
结核性脑膜炎	增高	微浊，毛玻璃样	+~+++	数十至数百，淋巴细胞为主	增高	降低	降低	涂片或培养可发现抗酸杆菌
病毒性脑炎	正常或轻度增高	清亮	-~+	正常至数百，淋巴细胞为主	正常或轻度增高	正常	正常	特异性抗体阳性，病毒分离可阳性
隐球菌性脑膜炎	增高或明显增高	微浊	+~+++	数十至数百，淋巴细胞为主	增高	降低	多数降低	涂片墨汁染色可发现隐球菌

注：正常新生儿 CSF 压力 0.29~0.78kPa，蛋白质 0.2~1.2g/L；婴儿 CSF 细胞数(0~20)×10⁶/L，糖 3.9~5.0mmol/L

（二）脑电图(electroencephalography，EEG)

是借助头皮电极(或颅内电极)对大脑皮质神经元电生理功能的检查。小儿不同年龄期，大脑成熟度不同，脑电背景波也不同，故小儿脑电图正常或异常的判定标准与成人不同。脑电图检查对许多功能性疾病和器质性疾病都有一定的诊断价值，特别是对癫痫的诊断和分型意义更大。常见的痫性放电波包括棘波、尖波、棘-慢复合波、尖慢复合波，以及阵发性或爆发性快节律、慢节律等。脑电图检查技术包括：①常规 EEG：一般记录 20 分钟，发现癫痫性放电的阳性率低(约 30%)。②动态 EEG(ambulatory EEG，AEEG)：连续进行 24 小时或更长时间的 EEG 记录(包括清醒期和睡眠期)，提高了异常脑电波发现的阳性率(约 80%)，同时根据患儿家长记录的发作情况和时间，可找出临床发作和 EEG 的关系。③录像 EEG(video-EEG，VEEG)：不仅可长时程地记录 EEG，更可实时录下患者发作中的表现以及同步的发作期 EEG，对癫痫的诊断和分型、鉴别诊断有更大帮助。

（三）肌电图及脑干诱发电位

1. 肌电图(electromyography，EMG) 帮助判断被测肌肉有无损害及损害性质(神经源性或肌源性)。神经传导速度(nerve conduction velocity，NCV)可了解被测周围神经有无损害、损害性质(髓鞘或轴索损害)和严重程度。

2. 诱发电位 分别经听觉、视觉和躯体感觉通路，刺激中枢神经诱发相应传导通路的反应电位。包括：

(1) 脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential，BAEP)：以耳机声刺激诱发。因不受镇静剂、睡眠和意识障碍等因素的影响，可用于包括新生儿在内的任何不合作的儿童的听力筛测，以及昏迷患儿的脑干功能评价。

(2) 视觉诱发电位(visual evoked potential，VEP)：以图像视觉刺激(patterned stimuli)诱发，称为 PVEP，可分别检出单眼视网膜、视神经、视交叉、视交叉后和枕叶视皮质间视通路各段的损害。婴幼儿不能专心注视图像，可改为闪光刺激诱发，称为 FVEP，但特异性较差。

(3) 体感诱发电位(somatosensory evoked potential，SEP)：以脉冲电流刺激肢体混合神经，沿体表记录感觉传入通路反应电位。脊神经根、脊髓和脑内病变者可出现异常。

（四）神经影像学检查

1. 电子计算机断层扫描(computed tomography，CT) 可显示不同层面脑组织、脑室系统、脑

笔记

池和颅骨等结构形态。必要时注入造影剂以增强扫描分辨率。CT 能较好地显示病变中较明显的钙化影和出血灶，但对脑组织分辨率不如 MRI 高，且对后颅窝、脊髓病变，因受骨影干扰难以清楚辨认。

2. 磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI） 无放射线。对脑组织和脑室系统分辨率较 CT 高，能清楚显示灰质、白质和基底核等脑实质结构。由于不受骨影干扰，能很好地发现后颅窝和脊髓病灶。同样可进行增强扫描进一步提高分辨率。主要缺点是费用较 CT 高、成像速度较慢，对不合作者需用镇静剂在睡眠中检查，对钙化影的显示较 CT 差。

3. 其他 如磁共振血管显影（MRA）、数字减影血管显影（DSA）、经颅超声多普勒（transcranial doppler，TCD）用于脑血管疾病诊断。单光子发射断层扫描（SPECT）和正电子发射断层扫描（PET）均属于功能影像学，是根据放射性示踪剂在大脑组织内的分布或代谢状况，显示不同脑区的血流量或代谢率，对癫痫放电源的确认有重要帮助。脑磁图（magnetoencephalography，MEG）是一种完全无侵袭、无损伤的脑功能检测技术，可以广泛用于大脑各种功能的定位和评估。并可与 MRI 的解剖影像信息叠加整合，形成脑功能解剖学定位。

第二节 癫 痫

癫痫（epilepsy）是以持续存在的反复癫痫发作的易感性和由此引起的神经生物学、认知、心理学及社会方面后果的一种脑部疾病。癫痫发作（seizures）是指大脑神经元过度异常放电引起的突然的、短暂的症状或体征，因累及的脑功能区不同，临床可有多种发作表现，包括意识、运动、感觉异常，精神及自主神经功能障碍。

癫痫发作和癫痫是两个不同的概念，前者是指发作性皮质功能异常所引起的一组临床症状，而后者是指临床呈长期反复性发作的疾病过程。在癫痫这一大组疾病中某些类型可以确定为独立的疾病类型，即癫痫综合征（其在患病年龄、病因、发作表现、脑电图、预后等方面有其各自独特的特点，如 West 综合征、Lennox-Gastaut 综合征等，见后述）。

癫痫发作可表现为惊厥性发作和非惊厥性发作，前者是指伴有骨骼肌强烈收缩的痫性发作；而后者于发作过程中不伴有骨骼肌收缩，如典型失神、感觉性发作等。

据国内多次大样本调查，我国癫痫的年发病率约为35/10万人口，累计患病率约为4‰~7‰。然而，其中 60% 的患者起源于小儿时期。长期、频繁或严重的发作会导致进一步脑损伤，甚至出现持久性神经精神障碍。

【病因】

癫痫的病因可分为三大类，包括：①特发性癫痫（idiopathic epilepsy）：是指脑内未能找到相关的结构和代谢异常，而与遗传因素密切相关的癫痫；②症状性癫痫（symptomatic epilepsy）：指与脑内器质性病变或代谢异常密切关联的癫痫；③隐源性癫痫（cryptogenic epilepsy）：虽未能证实有肯定的脑内病变或代谢异常，但很可能为症状性者。

1. 遗传因素 癫痫患儿的家系调查、双生子研究、头颅影像学、脑电图分析等均已证实，遗传因素在癫痫发病中起重要作用。包括单基因遗传、多基因遗传、染色体异常、线粒体脑病等。近年来癫痫基因的研究取得了较大的进展，至少有二十余种特发性癫痫或癫痫综合征的致病基因得到了克隆确定，其中大多数为单基因遗传，系病理基因致神经细胞膜的离子通道功能异常，降低了发作阈值而患病。

2. 脑内结构异常 先天或后天性脑损伤可产生异常放电的致痫灶，或降低了痫性发作阈值，如脑发育畸形、染色体病和先天性代谢病引起的脑发育障碍、脑变性和脱髓鞘性疾病、宫内感染、肿瘤以及颅内感染、中毒、产伤或脑外伤后遗症等。

笔记

3. 诱发因素 许多体内外因素可促发癫痫的临床发作，如遗传性癫痫常好发于某一特定年

龄阶段，有的癫痫则主要发生在睡眠或初醒时，女性患儿青春期来临时易有癫痫发作的加重等。此外，进食过量、饥饿、疲劳、睡眠不足、过度换气、预防接种等均可能成为某些癫痫的诱发因素。

【分类】

目前一直沿用国际抗癫痫联盟（ILAE）提出的两套分类系统：①癫痫发作的国际分类（1981年）；②癫痫及癫痫综合征的国际分类（1989年）。随着对癫痫研究的不断深入，在2001年、2010年ILAE又分别对癫痫发作、癫痫综合征的分类提出了新的建议和补充。

对癫痫发作、癫痫综合征进行正确分类有十分重要的临床意义。因为针对不同的癫痫发作类型、癫痫综合征，通常选用不同的抗癫痫药物；而且对分析病因、估计患儿病情与预后均有重要价值。

1．癫痫发作的分类　根据发作的临床表现和脑电图特征进行分类，即症状学分类，见表16-3。

表16-3　癫痫发作的国际分类（1981年）

Ⅰ.局灶性发作	Ⅱ.全面性发作
单纯局灶性发作（不伴意识障碍）	强直-阵挛发作
运动性发作	强直性发作
感觉性发作	阵挛性发作
自主神经性发作	失神发作
精神症状性发作	典型失神
复杂局灶性发作（伴意识障碍）	不典型失神
单纯局灶性发作继发意识障碍	肌阵挛发作
发作起始即有意识障碍	失张力发作
自动症	Ⅲ.不能分类的发作（2010年称为不能明确的发作）
局灶性发作继发全面性发作	

2．癫痫及癫痫综合征的分类　在癫痫这一大组疾病中某些类型可以确定为独立的疾病类型，即癫痫综合征，每种癫痫综合征都具有自身的特点。根据患病年龄、病因、发作表现、脑电图特征、家族史、预后等诸多因素的综合材料进行分类。1989~2010年的临床研究总结已确定了三十多种癫痫综合征，具体内容可参阅神经专业书籍，本节只介绍儿童时期的几个综合征。

【临床特点】

1．癫痫发作的临床特点

（1）局灶性发作（focal seizures）：神经元异常过度放电始于一侧大脑半球的网络内，临床表现仅限于放电对侧的身体或某一部位。

1）单纯局灶性发作：发作中无意识和知觉损害。

A．单纯局灶性运动性发作：最常见，表现为一侧躯体某部位，如面、颈或四肢某部分的抽搐；或表现为头、眼持续性同向偏斜的旋转性发作；或呈现为某种特殊的姿势发作；或杰克逊发作，即异常放电沿大脑运动区扩展，其肌肉抽动的扩展方式及顺序与运动皮质支配的区域有关，如发作先从一侧口角开始，依次波及手、臂、躯干、下肢等。有的患儿于发作后出现肢体短暂麻痹，持续数分钟至数小时后消失，称为Todd麻痹。

B．单纯局灶性感觉发作（包括躯体和特殊感觉异常）：躯体感觉性发作起源于中央后回，表现为针刺感、麻木感或本体和空间知觉异常；特殊感觉性发作包括：①视觉性发作：起源于枕叶巨状回，表现为视幻觉，如颜色、闪光、暗点、黑矇；②听觉性发作：起源于颞上回后部，表现为声幻觉，如蜂鸣声、敲鼓声，或噪声感；③嗅觉和味觉发作：多为令人不愉快的味道，起源于杏仁核-海马-额叶顶盖区。

笔记

C．自主神经性发作：极少有单独的自主神经性发作，多为其他发作形式的先兆或伴发症

状，如头痛、上腹不适、上升感、呕吐、苍白、潮红、竖毛、肠鸣等。

D. 精神症状性发作：起源于边缘系统颞顶枕叶交界。单独出现的很少，多见于复杂局灶性发作过程中。表现为恐惧、暴怒、欣快、梦样状态、陌生感、似曾相识感、视物变大或变小、人格解体感等幻觉或错觉。

2）复杂局灶性发作：发作时有意识、知觉损害。多起源于颞区或额颞区。发作表现形式可从单纯局灶性发作发展而来；或一开始即有意识部分丧失伴精神行为异常；或表现为自动症。自动症是指在意识混浊下的不自主动作，其无目的性，不合时宜，事后不能回忆。典型(颞叶内侧)自动症：如吞咽、咀嚼、解衣扣、摸索行为或自言自语等。过度运动自动症：起源于额叶内侧辅助运动区，表现为躯干及四肢大幅度不规则的运动，常在睡眠中发作，持续时间短暂，数秒至数十秒，常频繁成簇发作。

3）局灶性发作继发全面性发作：由单纯局灶性或复杂局灶性发作扩展为全面性发作。

(2) 全面性发作（generalized seizures)：神经元异常过度放电始于双侧半球网络中并迅速扩布的发作，发作时常伴有意识障碍，运动症状呈双侧性。

1）强直 - 阵挛发作：发作包括强直期、阵挛期及发作后状态。开始为全身骨骼肌伸肌或屈肌强直性收缩伴意识丧失、呼吸暂停与发绀，即强直期；继之全身反复、短促的猛烈屈曲性抽动，即阵挛期。发作后昏睡，逐渐醒来的过程中可有自动症、头痛、疲乏等发作后状态。发作期EEG：强直期全导10Hz以上的快活动，频率渐慢，波幅增高进入阵挛期的棘慢波，继之可出现电压低平及慢波。

2）强直性发作：发作时全身肌肉强烈收缩伴意识丧失，使患儿固定于某种姿势，如头眼偏斜、双上肢屈曲或伸直、呼吸暂停、角弓反张等，持续5~20秒或更长，发作期EEG为低波幅10Hz以上的快活动或棘波节律。发作间期EEG背景活动异常，伴多灶性棘 - 慢或多棘 - 慢波爆发。

3）阵挛性发作：仅有肢体、躯干或面部肌肉节律性抽动而无强直成分。发作期EEG为10Hz或10Hz以上的快活动及慢波，有时棘 - 慢波。

4）失神发作：①典型失神发作：发作时突然停止正在进行的活动，意识丧失但不摔倒，两眼凝视，持续数秒钟后意识恢复，发作后不能回忆，过度换气往往可以诱发其发作。发作期EEG(图16-1)全导同步3Hz棘 - 慢复合波，发作间期背景活动正常。②不典型失神发作：与典型失神发作表现类似，但开始及恢复速度均较典型失神发作慢。发作期EEG为1.5~2.5Hz的全导慢 - 棘

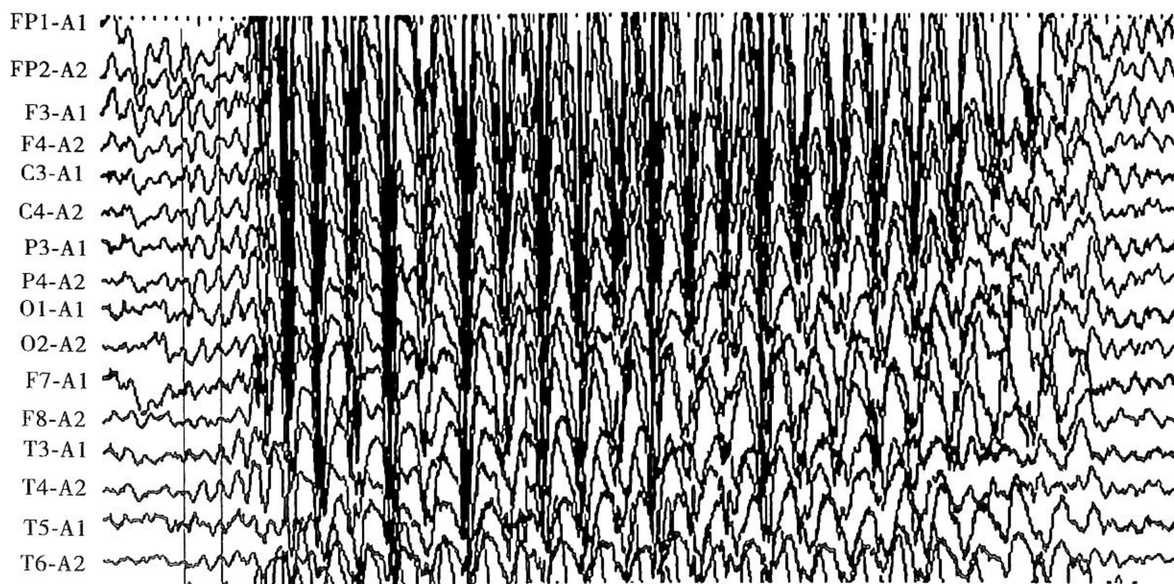


图16-1　失神发作发作期EEG
全导3Hz棘 - 慢复合波爆发，前头部(额区、颞区)波幅最高

笔记

慢复合波，发作间期背景活动异常。多见于伴有广泛性脑损害的患儿。

5）肌阵挛发作：为突发的全身或部分骨骼肌触电样短暂收缩（0.2 秒），常表现为突然点头、前倾或后仰，或两臂快速抬起，重者致跌倒，轻者感到患儿"抖"了一下。发作期 EEG 全导棘 - 慢或多棘 - 慢波爆发。

6）失张力发作：全身或躯体某部分的肌肉张力突然短暂性丧失而引起姿势的改变，表现为头下垂、肩或肢体突然下垂、屈髋屈膝或跌倒。EEG 发作期多棘 - 慢波或低波幅快活动，MEG 发作期可见短暂的电静息，与 EEG 有锁时关系。

（3）不能明确的发作（2010 年提出）

癫痫性痉挛：这种发作最常见于婴儿痉挛，表现为点头、伸臂（或屈肘）、弯腰、踢腿（或屈腿）或过伸等动作，发作常可成串出现，其肌肉收缩的整个过程大约 1~3 秒，肌收缩速度比肌阵挛发作慢，但比强直性发作短，由于痉挛可以持续至婴儿期后，甚至可以在婴儿期过后新发，所以用"癫痫性痉挛"这一术语更为恰当。是否应将痉挛分类为局灶性、全面性或两者兼有，目前尚不能确定。

2. 常见儿童癫痫综合征

（1）伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫（benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes）：是儿童最常见的一种癫痫综合征，占儿童时期癫痫的 15%~20%。多数认为与遗传相关，呈年龄依赖性。通常 2~14 岁发病，8~9 岁为高峰，男略多于女。发作与睡眠关系密切，多在入睡后不久及睡醒前呈局灶性发作，大多起始于口面部，如唾液增多、喉头发声、口角抽动、意识清楚，但不能主动发声等，部分患儿很快继发全面性强直 - 阵挛发作而意识丧失。精神运动发育正常，体格检查无异常。发作间期 EEG 背景正常（图 16-2），在中央区和颞区可见棘波或棘 - 慢复合波，一侧、两侧或交替出现，睡眠期异常波增多，检出阳性率高。本病预后良好，药物易于控制，生长发育不受影响，大多在 12~16 岁前停止发作。但该病有少数变异型，表现复杂，有认知障碍，对患儿预后有一定的不良影响。

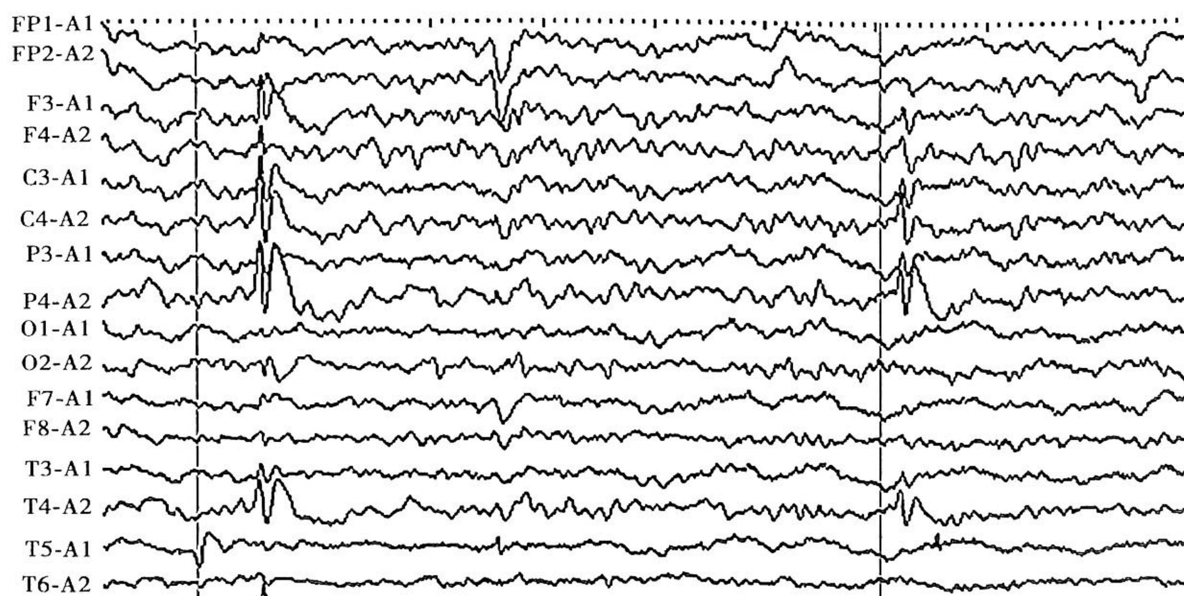


图 16-2　伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫发作间期 EEG
右中央、顶区和右中颞区棘波发放

（2）婴儿痉挛（infantile spasm）：又称 West 综合征。多在 1 岁内起病，4~8 个月为高峰。主要临床特征为频繁的痉挛发作；特异性高峰失律 EEG；精神运动发育迟滞或倒退。痉挛多成串发作，每串连续数次或数十次，可伴有婴儿哭叫，多在思睡和苏醒期出现。发作形式为屈曲型、伸展型和混合型，以屈曲型和混合型居多。屈曲型痉挛发作时，婴儿前臂前举内收、头和躯干前屈

笔记

呈点头状。伸展型发作时婴儿头后仰，双臂向后伸展。发作间期 EEG 高峰失律图形对本病诊断有价值(图 16-3)。病因为症状性和隐源性。如遗传代谢病、脑发育异常、神经皮肤综合征或其他原因所致的脑损伤。该病属于难治性癫痫，大多预后不良，惊厥难以控制，可转变为 Lennox-Gastaut 综合征或其他类型发作，80%~90% 的患儿遗留智力和运动发育落后。

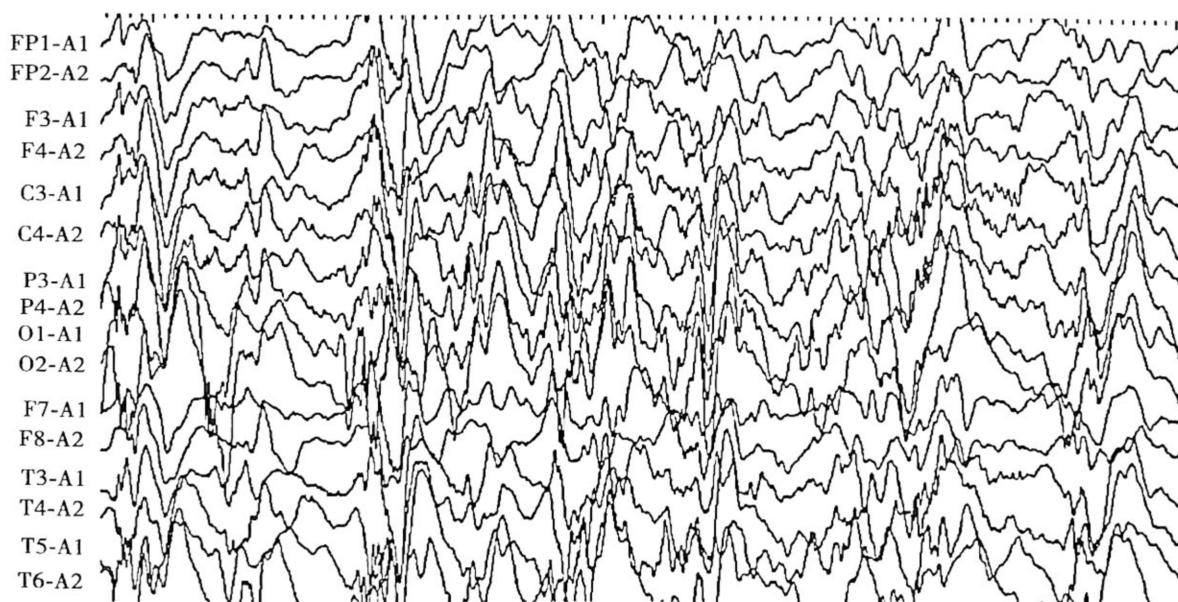


图 16-3 婴儿痉挛 EEG 高峰失律

在不同步、不对称的高波幅慢波背景活动中，混有不规则的多灶性棘波、尖波与多棘波

(3) Lennox-Gastaut 综合征(LGS)：约占小儿癫痫的 2%~5%。1~14 岁均可发病，以 3~5 岁多见。病因多为症状性或隐源性，约 25% 以上有婴儿痉挛病史。临床表现为频繁的、形式多样的癫痫发作，其中以强直性发作最多见，也是最难控制的发作形式，其次为不典型失神、肌阵挛发作、失张力发作，还可有强直 - 阵挛、局灶性发作等。多数患儿的智力和运动发育倒退。约 60% 的患儿发生癫痫持续状态。EEG 主要为 1.5~2.5Hz 慢 - 棘慢复合波及不同发作形式的 EEG 特征。预后不良，治疗困难，病死率约 4%~7%，是儿童期最常见的一种难治性癫痫综合征(图 16-4)。

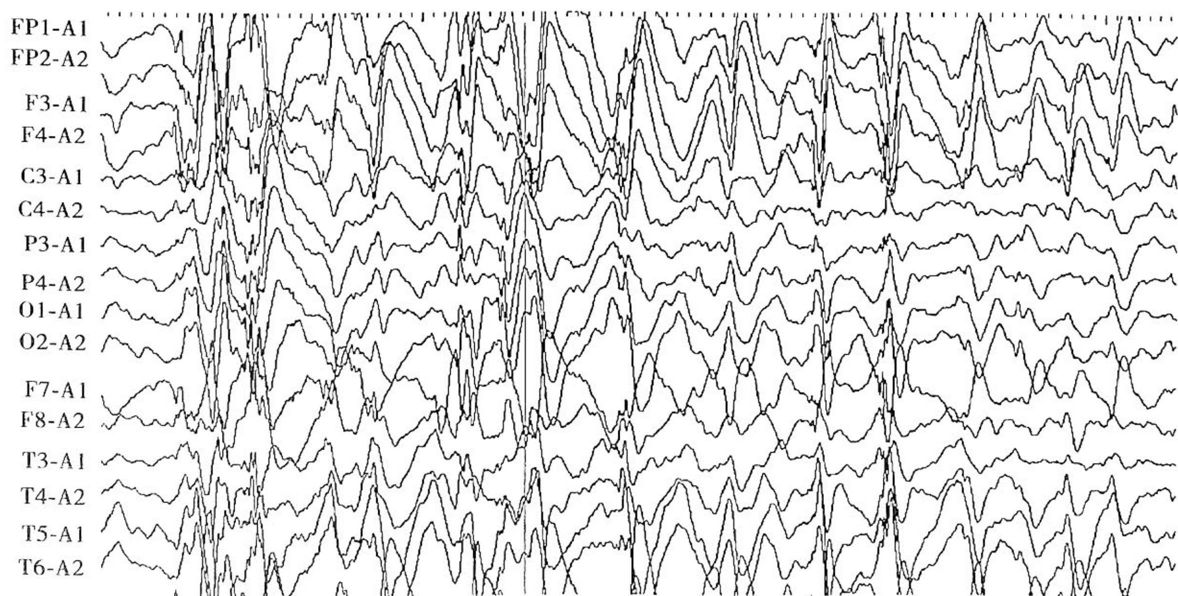


图 16-4 Lennox-Gastaut 综合征 EEG

清醒期异常慢波背景活动，广泛性 1.5~2.5Hz 高波幅慢 - 棘慢复合波阵发

笔记

(4) 热性惊厥附加症(febrile seizures plus, FS^+):有热性惊厥史的儿童,如果6岁之后仍有热性惊厥,或者出现了不伴发热的全面性强直-阵挛发作,称为热性惊厥附加症。如果在一个家系中,既有典型的热性惊厥,还有热性惊厥附加症患者,而且还出现了热性惊厥附加症伴失神,或伴失张力,或伴肌阵挛等,称为全面性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsies with febrile seizures plus, $GEFS^+$)。根据家系分析,目前认为热性惊厥附加症与全面性癫痫伴热性惊厥附加症是同一基因的不同表现,属常染色体显性遗传,其基因定位于染色体19q13.1或2q21-33q上,与电压依赖性钠通道β亚单位异常有关。

【诊断】

确立癫痫的诊断,应力求弄清以下三个问题:①判断是否为癫痫;②若系癫痫,应进一步确定其发作类型或其归属的癫痫综合征;③尽可能寻找病因。

一般按以下步骤搜集诊断依据:

1. 病史与查体　详细而准确的发作史对诊断特别重要。询问起病年龄、发作时的表现、是否有先兆、持续时间、意识状态、发作次数、有无诱因以及与睡眠的关系、发作后状态等,还要询问出生史、生长发育史、既往史、家族史。查体应仔细,尤其是头面部、皮肤和神经系统的检查。

2. 脑电图检查　脑电图是诊断癫痫最重要的实验室检查,如果发现棘波、尖波、棘-慢复合波等痫样波发放,不仅对癫痫的确认,而且对临床发作分型和转归分析均有重要价值。可根据需要选择常规脑电图、动态脑电图、录像脑电图检查,详见本章第一节神经系统辅助检查中脑电图部分。

3. 影像学检查　癫痫患者做此项检查的主要目的是寻找病因,尤其是有局灶性症状和体征者,更应进行颅脑影像学检查,包括CT、MRI甚至功能影像学检查。

4. 其他实验室检查　根据需要选做遗传代谢病筛查、基因分析、染色体检查、血生化检查、脑脊液检查等。

【鉴别诊断】

小儿时期存在多种形式的发作性疾病,应注意与癫痫鉴别。

1. 晕厥　是暂时性脑血流灌注不足引起的一过性意识障碍。年长儿多见,常发生在持久站立,或从蹲位骤然起立,以及剧痛、劳累、阵发性心律不齐、家族性QT间期延长等情况。晕厥前,患儿常先有眼前发黑、头晕、苍白、出汗、无力等,继而出现短暂意识丧失,偶有肢体强直或抽动,清醒后对意识障碍不能回忆,并有疲乏感。与癫痫不同,晕厥患者意识丧失和倒地均逐渐发生,发作中少有躯体损伤,EEG正常,直立倾斜试验呈阳性反应。

2. 癔症　可与多种癫痫发作类型混淆。但癔症发作并无真正的意识丧失,发作中缓慢倒下,不会有躯体受伤,无大小便失禁或舌咬伤。抽搐动作杂乱无规律,瞳孔无散大,深、浅反射存在,发作中面色正常,无神经系统阳性体征,无发作后嗜睡,常有夸张色彩。发作期与发作间期EEG正常,暗示治疗有效,与癫痫鉴别不难。

3. 睡眠障碍　儿童期常见的睡眠障碍,如夜惊、梦魇、梦游及发作性睡病等均需和癫痫鉴别。动态脑电检查发作期和发作间期均无癫痫性放电。

4. 偏头痛　典型偏头痛主要表现为视觉先兆、偏侧性头痛、呕吐、腹痛和嗜睡等。儿童以普通型偏头痛多见,无先兆,头痛部位也不固定。患儿常有偏头痛家族史,易伴恶心、呕吐等胃肠症状。实际上临床极少有单纯的头痛性或腹痛性癫痫患者,偏头痛绝不会合并惊厥性发作或自动症,EEG中也不会有局灶性痫性波发放。

5. 抽动障碍　抽动(tics)是指突发性不规则肌群重复而间断的异常收缩。大多原因不明。情绪紧张时可致发作加剧,睡眠时消失。其临床上可表现为仅涉及一组肌肉的短暂抽动,如眨眼、头部抽动或耸肩等,或突然爆发出含糊不清的嗓音,如清喉、吭吭声等,或腹肌抽动、踢腿、跳跃等动作

笔记

抽动障碍需与癫痫肌阵挛发作鉴别。抽动障碍的肌群抽动或伴发声性抽动，能被患者有意识地暂时控制，睡眠中消失，EEG 发作期无癫痫样放电。

6. 其他 如屏气发作和儿童擦腿综合征（详见第二章第七节）、轻度胃肠炎伴良性惊厥、维生素 D 缺乏性手足搐搦等均需与癫痫鉴别。

【治疗】

癫痫治疗的目标：完全控制发作；少或无药物不良反应；尽量提高生活质量。癫痫是脑部的慢性病，需坚持长期治疗。为实现此目标，需要医师、家长、患儿、学校、社会的共同努力，普及癫痫知识，树立抗病信心，提高治疗的依从性。

1. 病因治疗 如癫痫患儿有明确的可治疗的病因，应积极进行病因治疗，如脑肿瘤、某些可治疗的代谢病。

2. 药物治疗 合理使用抗癫痫药物是当前治疗癫痫的主要手段。抗癫痫药物的使用原则：

（1）治疗时机的选择：癫痫一旦确诊，应尽早使用抗癫痫药控制发作。治疗时机的选择不能一概而论，主要根据发病年龄、病因、发作类型及持续时间、神经系统残疾、家族史、脑电图与神经影像学特征进行综合分析后再作出决定。一般首次发作开始用药的指征：

1）发病年龄小，婴儿期起病，伴神经系统残疾，如脑性瘫痪、精神运动发育迟滞。

2）患先天遗传代谢病或神经系统退行性病变，如苯丙酮尿症、结节性硬化症等。

3）首次发作呈癫痫持续状态或成簇发作者。

4）某些癫痫综合征，如大田原综合征、West 综合征、Lennox-Gastaut 综合征等。

5）有癫痫家族史者。

6）伴头颅影像学 CT/MRI 异常，尤其是局灶性异常者。

7）脑电图明显异常者，如背景活动异常、频繁出现癫痫性放电。

存在以上一项或多项危险因素的患儿，出现再次发作或反复发作的可能性极大，故应当尽早给予抗癫痫药物治疗。若不存在上述危险因素，首次发作且症状不重，平素健康、查体无异常者，可暂不用药，但要密切观察，一旦再次发作，将应用抗癫痫药物。对于发作频率低，发作间隔在 1 年以上的患儿，也不是必须用药的指征。

（2）选择合适的药物

1）按发作类型选药：见表 16-4。抗癫痫药物分为广谱抗癫痫药，如丙戊酸、托吡酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦、唑尼沙胺、氯硝西泮等，各种类型发作均可选用，多在全面性发作或分类不明时选用；窄谱抗癫痫药，如卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠等，多用于局灶性发作或特发性全面强直-阵挛发作；特殊药物，如促肾上腺皮质释放激素、氨己烯酸等，用于婴儿痉挛或癫痫性脑病。

表 16-4 小儿癫痫发作类型与适用药物

发作类型	传统抗癫痫药	抗癫痫新药
局灶性发作	CBZ、VPA、PB、PHT	OXC、TPM、ZNS、LTG
强直-阵挛发作	CBZ、VPA、PB、PHT	OXC、TPM、ZNS、LTG、LEV
失神发作	VPA、ESM（乙琥胺）	LTG、ZNS、TPM
肌阵挛、失张力发作	VPA、CZP、NZP	TPM、LTG、ZNS、LEV
强直发作	CBZ、PB、NZP	TPM、LTG、ZNS、LEV
West 综合征	ACTH、VPA、CZP	VGB、TPM、LTG、ZNS
LGS	VPA、CZP、NZP	LTG、TPM、VGB、ZNS

注：VPA，丙戊酸；TPM，托吡酯；LTG，拉莫三嗪；LEV，左乙拉西坦；ZNS，唑尼沙胺；CZP，氯硝西泮；NZP，硝西泮；PB，苯巴比妥；CBZ，卡马西平；OXC，奥卡西平；PHT，苯妥英钠；ACTH，促肾上腺皮质释放激素；VGB，氨己烯酸。传统抗癫痫药是指 1980 年以前研发的，抗癫痫新药是指 1980 年以后研发的，两者在抗癫痫药效学上大致相同，但在药代学、不良反应、联合用药时药物互相作用等方面后者更具有优势

笔记

2）选药时应考虑到药物的不良反应：如苯妥英钠可使患儿多毛、皮肤粗糙、齿龈增生、震颤、共济失调等，苯巴比妥可引起严重的镇静作用、认知损害及行为异常，故在儿科应尽量少选用。丙戊酸因其影响内分泌、代谢及肝脏功能，在2岁以下小儿及青春期女性患者选用时应斟酌利弊。卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、拉莫三嗪、苯巴比妥可致过敏性皮肤黏膜损害，应用时要慎重且密切观察，尤其是对于过敏体质的患儿。

3）对于肌阵挛发作、失神发作、失张力发作选药应慎重：如卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、苯巴比妥（大剂量）可诱发或加重上述3个发作类型。

（3）单药或联合用药：为了避免多药联合时产生的药物之间相互作用或增加药物毒性，尽量采用单药治疗。近60%的病例仅用一种抗癫痫药物即能控制其发作。但经2~3种单药合理治疗无效，尤其是难治性癫痫或多种发作类型的患儿，应考虑2~3种作用机制互补的药物联合治疗。抗癫痫药物主要作用机制见表16-5。

表16-5　小儿常用抗癫痫药物的主要作用机制

作用机制	CBZ	OXC	PB	CZP	VPA	TPM	ZNS	LTG	LEV
抑制电压依赖性钠通道	++	++		+	+	++	++	+	
抑制电压依赖性钙通道				L+	T+	L+	T++	T++	N+
增强γ-GABA能神经作用			+	++	++	+	+		
抑制兴奋氨基酸的作用						+	+		
调节突触前囊泡SV2A释放介质									++
未明的作用机制		+			+			+	+

注：CBZ、PB、PHT为肝酶诱导剂，与其他抗癫痫药合用时，降低其他药物的血药浓度；VPA为肝酶抑制剂，与其他抗癫痫药合用时，增加其他药物的血药浓度。联合用药时要加以考虑

（4）用药剂量个体化：因药物代谢存在个体差异，用药应从小剂量开始，逐渐增加剂量，直至达有效血药浓度或最佳疗效时为止。一般经5个半衰期的服药时间可达该药的稳态血浓度。

（5）坚持长期规则服药：每日给药次数视药物半衰期而定，合理用药能够使60%~80%的患儿得到发作完全控制，再维持治疗2~5年或动态脑电图正常方可考虑减量，又经6~12个月的逐渐减量才能停药。不规则服药、停药过早、婴幼儿期发病、EEG持续异常以及同时合并大脑功能障碍者，停药后复发率高。青春期来临易致癫痫复发或加重，故要避免在这个年龄期减量与停药。对发作不能得到理想控制者，需恰当的调节药物，治疗时间更长，甚至终身服药。

（6）定期复查：密切观察疗效与药物不良反应。除争取持续无临床发作外，至少每年应复查一次动态EEG。针对所用药物的主要副作用，应定期监测血、尿常规，肝、肾功能等，尤其在用药初期、联合用药、病情反复或更换新药时，并且应监测血药浓度。

3. 手术治疗　主要针对经合理规范的抗癫痫药物治疗其疗效不佳者，约占20%~25%，属于难治性癫痫，其中有部分患儿可考虑手术治疗。做好术前评估，选择好手术适应证是决定术后疗效的关键。如因颞叶病灶致癫痫难治而行病灶切除，术后约67.9%发作完全停止，24%有不同程度的改善。其他手术方式包括非颞叶皮质区病灶切除术、病变半球切除术，胼胝体离断术、

笔记

软脑膜下皮质横切术以及迷走神经刺激术等。

4. **生酮饮食疗法** 对一些难治性癫痫有效。

【癫痫持续状态】

凡一次癫痫发作持续30分钟以上,或反复发作而间歇期意识不能恢复超过30分钟者,均称为癫痫持续状态(status epilepticus,SE)。各种癫痫发作均可发生持续状态,但临床以强直-阵挛持续状态最常见。SE是临床急症之一,严重者还有脑水肿和颅内压增高的表现,需及时处理。如果SE时间过长,可造成不可逆的脑损害甚至死亡。即使积极抢救,病死率仍达3.6%。突然停药、药物中毒、感染或高热等是癫痫持续状态的常见诱因。

癫痫持续状态的急救处理:

1. 尽快控制发作 首选苯二氮䓬类快速止痉药,如地西泮,每次剂量0.3~0.5mg/kg,一次总量不超过10mg(婴幼儿≤2mg),静脉推注,速度不超过1~2mg/min(新生儿0.2mg/min)。大多在1~2分钟内止惊。必要时1/2~1小时后可重复1次,24小时内可用2~4次。静脉注射困难时用同样剂量经直肠灌入。静脉推注中要密切观察有无呼吸抑制。与地西泮同类的有效药物还有劳拉西泮、氯硝西泮、咪达唑仑等。此外,苯妥英钠、苯巴比妥都属于抢救SE的第一线药物,其作用各有特色,可单独或联合应用。

2. 保持呼吸道通畅,吸氧,必要时人工机械通气。

3. 保护脑和其他重要脏器的功能、防治并发症 主要包括:生命体征监测,监测与纠正血气、血糖、血渗透压及血电解质异常,防治呼吸、循环衰竭或颅内压增高、脑疝。

4. 发作停止后,给予抗癫痫药物以防复发。

第三节 惊 厥

惊厥(convulsion)是痫性发作的常见形式,主要表现为强直或阵挛等骨骼肌运动性发作,常伴意识障碍。惊厥及其他形式的痫性发作可在小儿许多急性疾病过程中出现,它们因急性原发病而出现,又随原发病结束而消失,因而此类惊厥不能诊断为癫痫。只有慢性的反复性发作才能诊断为癫痫。

小儿时期急性疾病中惊厥发作有以下特征:

1. 惊厥是儿科临床常见急症。儿童期发生率约为4%~6%,较成人高10~15倍。年龄越小发生率越高。

2. 易有频繁或严重发作,甚至惊厥持续状态。

3. 新生儿及婴儿常有不典型惊厥发作,如表现为面部、肢体局灶或多灶性抽动、局部或全身性肌阵挛,或表现为突发瞪眼、咀嚼、流涎、呼吸暂停、青紫等。

4. 引起惊厥的病因众多复杂。

【病因分类与特点】

1. **感染性病因**

(1)颅内感染:如由细菌、病毒、寄生虫、真菌引起的脑膜炎或脑炎。常表现为反复而严重的惊厥发作,大多出现在疾病初期或极期。伴有不同程度的意识障碍和颅内压增高表现。脑脊液检查对诊断和鉴别诊断有较大帮助。

(2)颅外感染:非颅内感染性疾病引起的惊厥发作。

1)热性惊厥:是儿科最常见的急性惊厥,见本节后文专述。

2)感染中毒性脑病:大多并发于败血症、重症肺炎、细菌性痢疾、百日咳等严重细菌性感染疾病,与感染和细菌毒素导致急性脑水肿有关。通常于原发病极期出现反复惊厥、意识障碍与颅内压增高症状。检查脑脊液除发现压力增高外,常规、生化均正常

2. 非感染性病因

（1）颅内疾病

1）颅脑损伤与出血：如产伤、颅脑外伤和脑血管畸形及各种原因引起的颅内出血。伤后立即起病，反复惊厥伴意识障碍和颅内压增高，颅脑 CT 对诊断有重要价值。

2）先天发育畸形：如脑发育异常、脑积水、神经皮肤综合征等。大多表现为反复发作，常伴有智力和运动发育落后。

3）颅内占位性病变：如幕上、大脑半球的肿瘤、囊肿或血肿等。除反复惊厥发作外，伴颅内压增高和定位体征，病情进行性加重，头颅影像学检查对诊断起决定作用。

（2）颅外（全身性）疾病

1）缺氧缺血性脑病：如分娩或生后窒息、溺水、心肺严重疾病等。窒息后立即起病，反复惊厥伴意识障碍和颅内压增高，头颅影像学检查对诊断起重要作用。

2）代谢性疾病：包括：①水、电解质紊乱：重度脱水、水中毒、低血钙、低血镁、低血钠、高血钠和低血糖均可引起惊厥。患儿均有相应临床表现及其基础病因。血渗透压、电解质和血糖测定有助诊断，病因治疗能迅速控制惊厥发作。②肝、肾衰竭和 Reye 综合征：顽固惊厥伴严重肝、肾功能异常及电解质紊乱。③遗传代谢性疾病：常见如苯丙酮尿症、半乳糖血症等，表现为进行性加重的惊厥或癫痫发作，有异常代谢相关的特异体征，血、尿中代谢不全产物含量增高。④中毒：如杀鼠药、农药和中枢神经兴奋药中毒。大多有顽固惊厥发作伴意识障碍及肝、肾功能损伤。

【热性惊厥】

1. 定义及流行病学　热性惊厥（febrile seizures，FS）发病年龄为 3 个月 ~5 岁，体温在 38℃以上时突然出现惊厥，排除颅内感染和其他导致惊厥的器质性和代谢性疾病，既往没有无热惊厥史，即可诊断为热性惊厥。

热性惊厥是小儿时期最常见的惊厥性疾病，儿童期患病率 2%~5%，18~22 个月为发病高峰期。首次热性惊厥后再次患病发热致惊厥复发率为 29%~55%，其危险因素包括：起病早（<6 个月）；家族史阳性；长程热性惊厥易出现反复长程热性惊厥；发作时体温 <38.5℃。绝大多数 5 岁后不再发作。

2. 热性惊厥病因及发病机制　生物学机制不明，三大相关因素有：

（1）未成熟脑　髓鞘形成的过程，过多神经元消亡，突触间联系不完善。

（2）发热　以病毒感染最多见，细菌感染率低约 2%。70% 以上与上呼吸道感染有关，其他伴发于出疹性疾病、中耳炎、下呼吸道感染以及疫苗接种或非感染性疾病。发热（肛温≥38.5℃）为触发因素。

（3）遗传易感性　患儿常有热性惊厥家族史，对若干大的家系连锁分析提示常染色体显性遗传伴不同外显率的可能性，基因位点在 19p 和 8q13-21。

3. 临床表现　分为两型，单纯型热性惊厥和复杂型热性惊厥，其临床表现和鉴别要点见表 16-6.

表 16-6　单纯型热性惊厥和复杂型热性惊厥的临床特点

	单纯型 FS	复杂型 FS
占 FS 的比例	70%	30%
起病年龄	6 个月至 5 岁	<6 个月，6 个月至 5 岁，>5 岁
惊厥发作形式	全面性发作	局灶性或全面性发作
惊厥的时间	多短暂，<10 分钟	时间长，>10 分钟
一次热程发作次数	仅 1 次，偶有 2 次	24 小时内可反复多次
神经系统异常	阴性	可阳性
惊厥持续状态	少有	较常见

笔记

4. 热性惊厥患儿发生癫痫的预警因素：①发病前神经系统异常或发育迟缓；②复杂型热性惊厥；③父母或同胞癫痫病史。由热性惊厥发生癫痫者为2~10%（单纯型热性惊厥：2%；复杂型热性惊厥：4%~12%）。EEG在癫痫发生的危险性预测上价值尚无定论，故对单纯型热性惊厥一般无须作EEG检查。但对复杂型热性惊厥患儿，若EEG中新出现痫性波发放，则可能提示癫痫发生的危险性。

5. 热性惊厥的防治

（1）发作急性期处理　热性惊厥多短暂且为自限性，发作超过10分钟应送急诊。

1）一般治疗：保持呼吸道通畅、吸氧、监护生命体征，建立静脉输液通路。

2）对症治疗：退热药退热，物理降温，维持内环境稳定。

3）终止发作：惊厥持续>5分钟进行止惊药物治疗。地西泮0.3~0.5mg/kg缓慢静脉推注，(最大剂量≤10 mg；婴幼儿≤2 mg)或10%水合氯醛0.5ml/kg保留灌肠，若惊厥未能控制或反复发作，按癫痫持续状态处理（见本章第二节）。

（2）热性惊厥的预防　预防的主要目标是针对长程热性惊厥或反复多次的热性惊厥。对发作次数少，非长程发作无须使用药物预防。使用抗癫痫药物预防可选择间歇预防法：如在每次发热开始即使用地西泮1mg/(kg·d)，分3次口服，连服2~3天。间歇预防无效者，可采用长期预防法：丙戊酸10~20mg/(kg·d)，分2次口服，或苯巴比妥3~5mg/(kg·d)，分1~2次口服，应用1~2年。已有证据表明卡马西平、苯妥英对热性惊厥预防无效，其他抗癫痫药尚无定论。

（梁　东）

第四节　化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎（purulent meningitis）是各种化脓性细菌引起的脑膜炎症，部分患者病变累及脑实质。本病是小儿，尤其是婴幼儿时期常见的中枢神经系统感染性疾病。临床上以急性发热、惊厥、意识障碍、颅内压增高和脑膜刺激征及脑脊液脓性改变为特征。随着脑膜炎球菌及流感嗜血杆菌疫苗、肺炎球菌疫苗的接种和对本病诊断治疗水平不断提高，本病发病率和病死率明显下降。

【致病菌和入侵途径】

许多化脓性细菌都能引起本病，但2/3以上患儿是由脑膜炎球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌3种细菌引起。2个月以下幼婴和新生儿以及原发性或继发性免疫缺陷病者，易发生肠道革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌脑膜炎，前者以大肠埃希菌最多见，其次如变形杆菌、铜绿假单胞菌或产气杆菌等。与国外不同，我国较少发生B组β溶血性链球菌颅内感染。由脑膜炎球菌引起的脑膜炎呈流行性。

致病菌可通过多种途径侵入脑膜：

1. 最常见的途径是通过血流，即菌血症抵达脑膜微血管。当小儿免疫防御功能降低时，细菌通过血脑屏障到达脑膜。致病菌大多由上呼吸道入侵血流，新生儿的皮肤、胃肠道黏膜或脐部也常是感染的侵入门户。

2. 邻近组织器官感染，如中耳炎、乳突炎等扩散波及脑膜。

3. 与颅腔存在直接通道，如颅骨骨折、神经外科手术、皮肤窦道或脑脊膜膨出，细菌可因此直接进入蛛网膜下腔。

【病理】

在细菌毒素和多种炎症相关细胞因子作用下，形成以软脑膜、蛛网膜和表层脑组织为主的炎症反应，表现为广泛性血管充血、大量中性粒细胞浸润和纤维蛋白渗出，伴有弥漫性血管源性和细胞毒性脑水肿。在早期或轻型病例，炎症渗出物主要在大脑顶部表面，逐渐蔓延至大脑

笔记

基底部和脊髓表面。严重者可有血管壁坏死和灶性出血，或发生闭塞性小血管炎而致灶性脑梗死。

【临床表现】

90% 的化脓性脑膜炎患儿为 5 岁以下儿童，1 岁以下是患病高峰年龄，流感嗜血杆菌引起的化脓性脑膜炎多集中在 2 个月至 2 岁儿童。一年四季均有化脓性脑膜炎发生，但肺炎链球菌以冬、春季多见，而脑膜炎球菌和流感嗜血杆菌引起的化脓性脑膜炎分别以春、秋季发病多。大多急性起病。部分患儿病前有数日上呼吸道或胃肠道感染病史。脑膜炎球菌和流感嗜血杆菌引起的化脓性脑膜炎有时伴有关节痛。

典型临床表现可简单概括为 3 个方面：

1. 感染中毒及急性脑功能障碍症状，包括发热、烦躁不安和进行性加重的意识障碍。随病情加重，患儿逐渐从精神萎靡、嗜睡、昏睡、昏迷到深度昏迷。约 30% 的患儿有反复的全身或局限性惊厥发作。脑膜炎双球菌感染常有瘀点、瘀斑和休克。

2. 颅内压增高表现，包括头痛、呕吐，婴儿则有前囟饱满与张力增高、头围增大等。合并脑疝时，则有呼吸不规则、突然意识障碍加重及瞳孔不等大等体征。

3. 脑膜刺激征，以颈项强直最常见，其他如 Kernig 征和 Brudzinski 征阳性。

年龄小于 3 个月的幼婴和新生儿化脓性脑膜炎表现多不典型，主要差异在：①体温可高可低或不发热，甚至体温不升；②颅内压增高表现可不明显，幼婴不会诉头痛，可能仅有吐奶、尖叫或颅缝分离；③惊厥可不典型，如仅见面部、肢体局灶或多灶性抽动、局部或全身性肌阵挛，或呈眨眼、呼吸不规则、屏气等各种不显性发作；④脑膜刺激征不明显，与婴儿肌肉不发达，肌力弱和反应低下有关。

【实验室检查】

1. 脑脊液检查　脑脊液检查是确诊本病的重要依据，参见表 16-2。典型病例表现为压力增高，外观混浊似米汤样。白细胞总数显著增多，$\geqslant 1000\times10^6$/L，但有 20% 的病例可能在 250×10^6/L 以下，分类以中性粒细胞为主。糖含量常有明显降低，蛋白含量显著增高。

确认致病菌对明确诊断和指导治疗均有重要意义，涂片革兰染色检查致病菌简便易行，检出阳性率甚至较细菌培养高。细菌培养阳性者应做药物敏感试验。以乳胶颗粒凝集试验为基础的多种免疫学方法可检测出脑脊液中致病菌的特异性抗原，对涂片和培养未能检测到致病菌的患者诊断有参考价值。

2. 其他

（1）血培养：对所有疑似化脓性脑膜炎的病例均应做血培养，以帮助寻找致病菌。

（2）皮肤瘀点、瘀斑涂片：是发现脑膜炎双球菌重要而简便的方法。

（3）外周血象：白细胞总数大多明显增高，以中性粒细胞为主。但在感染严重或不规则治疗者，有可能出现白细胞总数减少。

（4）血清降钙素原：可能是鉴别无菌性脑膜炎和细菌性脑膜炎的特异和敏感的检测指标之一，血清降钙素原 >0.5ng/ml 提示细菌感染。

（5）神经影像学：头颅 MRI 较 CT 更能清晰地反映脑实质病变，在病程中重复检查能发现并发症并指导干预措施的实施。增强显影虽非常规检查，但能显示脑膜强化等炎症改变。

【并发症和后遗症】

1. 硬脑膜下积液　约 30%~60% 的化脓性脑膜炎并发硬脑膜下积液，若加上无症状者，其发生率可高达 80%。本症主要发生在 1 岁以下婴儿。凡经化脓性脑膜炎有效治疗 48~72 小时后脑脊液有好转，但体温不退或体温下降后再升高；或一般症状好转后又出现意识障碍、惊厥、前囟隆起或颅压增高等症状，首先应怀疑本症的可能性。头颅透光检查和 CT 扫描可协助诊断，但最后确诊仍有赖硬膜下穿刺放出积液，同时也达到治疗目的。积液应送常规和细菌学检查，

笔记

与硬膜下积脓鉴别。正常婴儿硬脑膜下积液量不超过 2ml,蛋白定量小于 0.4g/L。

发生硬脑膜下积液的机制尚不完全明确,推测原因:①脑膜炎症时,血管通透性增加,血浆成分渗出,进入硬膜下腔;②脑膜及脑的表层小静脉,尤其穿过硬膜下腔的桥静脉发生炎性栓塞,导致渗出和出血,局部渗透压增高,水分进入硬膜下腔形成硬膜下积液。

2. 脑室管膜炎 主要发生在治疗被延误的婴儿。患儿在有效抗生素治疗下发热不退、惊厥、意识障碍不改善、进行性加重的颈项强直甚至角弓反张,脑脊液始终无法正常化,以及 CT 见脑室扩大时,需考虑本症,确诊依赖侧脑室穿刺,取脑室内脑脊液显示异常。治疗大多困难,病死率和致残率高。

3. 抗利尿激素异常分泌综合征 炎症刺激神经垂体致抗利尿激素过量分泌,引起低钠血症和血浆低渗透压,可能加剧脑水肿,致惊厥和意识障碍加重,或直接因低钠血症引起惊厥发作。

4. 脑积水 炎症渗出物粘连堵塞脑室内脑脊液流出通道,如导水管、第四脑室侧孔或正中孔等狭窄处,引起非交通性脑积水;也可因炎症破坏蛛网膜颗粒,或颅内静脉窦栓塞致脑脊液重吸收障碍,造成交通性脑积水。发生脑积水后,患儿出现烦躁不安、嗜睡、呕吐、惊厥发作,头颅进行性增大,颅缝分离,前囟扩大饱满、头颅破壶音和头皮静脉扩张。至疾病晚期,持续的颅内高压使大脑皮质退行性萎缩,患儿出现进行性智力减退和其他神经功能倒退。

5. 各种神经功能障碍 由于炎症波及耳蜗迷路,10%~30% 的患儿并发神经性耳聋。其他如智力低下、脑性瘫痪、癫痫、视力障碍和行为异常等。

【诊断】

早期诊断是保证患儿获得早期治疗的前提。凡急性发热起病,并伴有反复惊厥、意识障碍或颅内压增高表现的婴幼儿,均应注意本病的可能性,应进一步依靠脑脊液检查确立诊断。然而,对有明显颅压增高者,应先适当降低颅内压后再行腰椎穿刺,以防腰椎穿刺后发生脑疝。

婴幼儿患者和经不规则治疗者临床表现常不典型,后者的脑脊液改变也可不明显,病原学检查往往阴性,诊断时应仔细询问病史和详细进行体格检查,结合脑脊液中病原的特异性免疫学检查及治疗后病情转变,综合分析后确立诊断。

【鉴别诊断】

除化脓性细菌外,结核分枝杆菌、病毒、真菌等都可引起脑膜炎,并出现与化脓性脑膜炎相似的临床表现而需注意鉴别。脑脊液检查,尤其是病原学检查是鉴别诊断的关键,参见表 16-2。

1. 结核性脑膜炎 需与不规则治疗的化脓性脑膜炎鉴别。结核性脑膜炎呈亚急性起病,不规则发热 1~2 周后才出现脑膜刺激征、惊厥或意识障碍等表现,或于昏迷前先有脑神经或肢体麻痹。有结核接触史、PPD 阳性或肺部等其他部位结核病灶者支持结核性脑膜炎的诊断。脑脊液外观呈毛玻璃样,白细胞数多 $<500 \times 10^6$/L,分类以淋巴细胞为主,薄膜涂片抗酸染色和结核分枝杆菌培养可帮助确立诊断。

2. 病毒性脑膜炎 临床表现与化脓性脑膜炎相似,感染中毒及神经系统症状均较化脓性脑膜炎轻,病程自限,大多不超过 2 周。脑脊液较清亮,白细胞数为 0 至数百 $\times 10^6$/L,分类以淋巴细胞为主,糖含量正常。脑脊液中特异性抗体和病毒分离有助诊断。

3. 隐球菌性脑膜炎 临床和脑脊液改变与结核性脑膜炎相似,但病情进展可能更缓慢,头痛等颅压增高表现更持续和严重。诊断有赖脑脊液涂片墨汁染色和培养找到致病真菌。

此外,还需注意与脑脓肿、热性惊厥、颅内出血、肿瘤性脑膜炎鉴别。

【治疗】

1. 抗生素治疗

(1)用药原则:化脓性脑膜炎预后严重,应力求用药 24 小时内杀灭脑脊液中的致病菌,故应选择对病原菌敏感且能较高浓度透过血脑屏障的药物。急性期要静脉用药,做到用药早、剂量

笔记

足和疗程够。

（2）病原菌明确前的抗生素选择：包括诊断初步确立但致病菌尚未明确，或院外不规则治疗者。应选用对肺炎链球菌、脑膜炎球菌和流感嗜血杆菌三种常见致病菌皆有效的抗生素。目前主要选择能快速在患者脑脊液中达到有效灭菌浓度的第三代头孢菌素，包括头孢噻肟（cefotaxime）200mg/（kg·d），或头孢曲松（ceftriaxone）100mg/（kg·d），疗效不理想时可联合使用万古霉素（vancomycin）60mg/（kg·d）。对β内酰胺类药物过敏的患儿可改用氯霉素100mg/（kg·d）。

（3）病原菌明确后的抗生素选择

1）肺炎链球菌：由于目前半数以上的肺炎球菌对青霉素耐药，故应继续按上述病原菌未明确方案选药。仅当药物敏感试验提示致病菌对青霉素敏感，可改用青霉素20万~40万U/(kg·d)。

2）脑膜炎球菌：与肺炎链球菌不同，目前该菌大多数对青霉素依然敏感，故首先选用，剂量同前。少数耐青霉素者需选用上述第三代头孢菌素。

3）流感嗜血杆菌：对敏感菌株可换用氨苄西林（ampicillin）200mg/（kg·d）。耐药者使用上述第三代头孢菌素联合美罗培南（meropenem）120mg/（kg·d），或选用氯霉素。

4）其他：致病菌为金黄色葡萄球菌者应参照药物敏感试验选用萘夫西林（nafcillin）200mg/（kg·d）、万古霉素或利福平10~20mg/（kg·d）等。革兰阴性杆菌者除上述第三代头孢菌素外，可加用氨苄西林或美罗培南。

（4）抗生素疗程：对肺炎链球菌和流感嗜血杆菌脑膜炎，其抗生素疗程应是静脉滴注有效抗生素10~14天，脑膜炎球菌者7天，金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌脑膜炎应21天以上。若有并发症或经过不规则治疗的患者，还应适当延长疗程。

2. 肾上腺皮质激素的应用　细菌释放大量内毒素，可能促进细胞因子介导的炎症反应，加重脑水肿和中性粒细胞浸润，使病情加重。抗生素迅速杀死致病菌后，内毒素释放尤为严重，此时使用肾上腺皮质激素不仅可抑制多种炎症因子的产生，还可降低血管通透性，减轻脑水肿和颅内高压。常用地塞米松0.6mg/（kg·d），分4次静脉注射。一般连续用2~3天，过长使用并无益处。皮质激素有稳定血脑屏障的作用，因而减少了脑脊液中抗生素的浓度，必须强调在首剂抗生素应用的同时使用地塞米松。对新生儿非常规应用皮质激素。

3. 并发症的治疗

（1）硬膜下积液：少量积液无须处理。如积液量较大引起颅压增高时，应行硬膜下穿刺放出积液，放液量每次、每侧不超过15ml。有的患儿需反复多次穿刺，大多数患儿积液逐渐减少而治愈。个别迁延不愈者需外科手术引流。

（2）脑室管膜炎：进行侧脑室穿刺引流以缓解症状。同时，针对病原菌结合用药安全性，选择适宜抗生素脑室内注入。

（3）脑积水：主要依赖手术治疗，包括正中孔粘连松解、导水管扩张和脑脊液分流术。

4. 对症和支持治疗

（1）急性期严密监测生命体征，定期观察患儿意识、瞳孔和呼吸节律改变，并及时处理颅内高压（应用甘露醇0.25~1g/kg和地塞米松），预防脑疝发生。参见本章第五节。

（2）及时控制惊厥发作，并防止再发。参见本章第二节、第三节。

（3）监测并维持体内水、电解质、血浆渗透压和酸碱平衡。对有抗利尿激素异常分泌综合征表现者，积极控制脑膜炎的同时，适当限制液体入量，对低钠血症症状严重者酌情补充钠盐。

【预后】

合理的抗生素治疗和支持治疗降低了本病的死亡率，本病婴幼儿死亡率10%。死亡率与病原菌（肺炎球菌脑膜炎死亡率最高）、患儿年龄（<6个月）、脑脊液中细菌量、治疗前惊厥持续时间（>4天）相关。约10%~20%的幸存者遗留各种神经系统严重后遗症，常见的神经系统后遗症包括听力丧失、智力倒退、反复惊厥、语言能力延迟、视力障碍、行为异常。

笔记

第五节 病毒性脑炎

病毒性脑炎(viral encephalitis)是指由多种病毒引起的颅内急性炎症。由于病原体致病性能和宿主反应过程的差异,形成不同类型的表现。若病变主要累及脑膜,临床表现为病毒性脑膜炎;若病变主要影响大脑实质,则以病毒性脑炎为临床特征。由于解剖上两者相邻近,若脑膜和脑实质同时受累,此时称为病毒性脑膜脑炎。大多数患者病程呈自限性。

【病因】

临床工作中,目前仅能在1/4~1/3的中枢神经病毒感染病例中确定其致病病毒。其中80%为肠道病毒,其次为虫媒病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒、腮腺炎病毒和其他病毒等。虽然目前在多数患者尚难确定其病原体,但从其临床和实验室资料,均能支持急性颅内病毒感染的诊断。

【病理】

脑膜和(或)脑实质广泛性充血、水肿,伴淋巴细胞和浆细胞浸润。可见炎症细胞在小血管周围呈袖套样分布,血管周围组织神经细胞变性、坏死和髓鞘崩解。病理改变大多弥漫分布,但也可在某些脑叶突出,呈相对局限倾向。单纯疱疹病毒常引起颞叶为主的脑部病变。

有的脑炎患者见到明显脱髓鞘病理表现,但相关神经元和轴突却相对完好。此种改变是由于病毒感染激发的机体免疫应答,产生"感染后"或"过敏性"脑炎。

【发病机制】

病毒经肠道(如肠道病毒)或呼吸道(如腺病毒和出疹性病毒)进入淋巴系统繁殖,然后经血流(虫媒病毒直接进入血流)感染颅外某些脏器,此时患者可有发热等全身症状。若病毒在定居脏器内进一步繁殖,即可能入侵脑或脑膜组织,出现中枢神经症状。因此,颅内急性病毒感染的病理改变主要是大量病毒对脑组织的直接入侵和破坏,然而,若宿主对病毒抗原发生强烈免疫反应,将进一步导致脱髓鞘、血管与血管周围脑组织的损害。

【临床表现】

病情轻重差异很大,取决于脑膜或脑实质受累的相对程度。一般说来,病毒性脑炎的临床经过较脑膜炎严重,重症脑炎更易发生急性期死亡或后遗症。

1. 病毒性脑膜脑炎 急性起病,或先有上呼吸道感染或前驱传染性疾病。主要表现为发热、恶心、呕吐、软弱、嗜睡。年长儿会诉头痛,婴儿则烦躁不安,易激惹。一般很少有严重意识障碍和惊厥。可有颈项强直等脑膜刺激征。但无局限性神经系统体征。病程大多在1~2周内。

2. 病毒性脑炎 起病急,但其临床表现因脑实质部位的病理改变、范围和严重程度而有所不同。

(1)大多数患儿因弥漫性大脑病变而主要表现为发热、反复惊厥发作、不同程度的意识障碍和颅内压增高症状。惊厥大多呈全身性,但也可有局灶性发作,严重者呈惊厥持续状态。患儿可有嗜睡、昏睡、昏迷、深度昏迷,甚至去皮质状态等不同程度的意识改变。若出现呼吸节律不规则或瞳孔不等大,要考虑颅内高压并发脑疝的可能性。部分患儿尚伴偏瘫或肢体瘫痪表现。

(2)有的患儿病变主要累及额叶皮质运动区,临床则以反复惊厥发作为主要表现,伴或不伴发热。多数为全身性或局灶性强直-阵挛或阵挛性发作,少数表现为肌阵挛或强直性发作,皆可出现癫痫持续状态。

(3)若脑部病变主要累及额叶底部、颞叶边缘系统,患者则主要表现为精神情绪异常,如躁狂、幻觉、失语,以及定向力、计算力与记忆力障碍等。伴发热或无热。多种病毒可引起此类表现,但由单纯疱疹病毒引起者最严重,该病毒脑炎的神经细胞内易见含病毒抗原颗粒的包涵体,此时被称为急性包涵体脑炎,常合并惊厥与昏迷,病死率高。

笔记

其他还有以偏瘫、单瘫、四肢瘫或各种不自主运动为主要表现者。不少患者可能同时兼有

上述多种类型的表现。当病变累及锥体束时出现阳性病理征。

全身症状可为病原学诊断提供线索，如手-足-口特异分布的皮疹提示肠病毒感染，肝脾及淋巴结肿大提示 EB 病毒、巨细胞感染，西尼罗河病毒感染则可能表现为腹泻和躯干皮肤红斑。

【辅助检查】

1. 脑电图　以弥漫性或局限性异常慢波背景活动为特征，少数伴有棘波、棘-慢复合波。慢波背景活动只能提示异常脑功能，不能证实病毒感染性质。某些患者脑电图也可正常。

2. 脑脊液检查　外观清亮，压力正常或增加。白细胞数正常或轻度增多，分类计数早期可为中性粒细胞为主，之后逐渐转为淋巴细胞为主，蛋白含量大多正常或轻度增高，糖含量正常。涂片和培养无细菌发现。

3. 病毒学检查　部分患儿脑脊液病毒培养及特异性抗体检测阳性。恢复期血清特异性抗体滴度高于急性期 4 倍以上有诊断价值。可通过 PCR 检测脑脊液病毒 DNA 或 RNA，帮助明确病原。

4. 神经影像学检查　磁共振对显示病变比 CT 更有优势。可发现弥漫性脑水肿，皮质、基底节、脑桥、小脑的局灶性异常。病变部位 T2 信号延长，弥散加权时可显示高信号的水分子弥散受限等改变。

【诊断和鉴别诊断】

大多数病毒性脑炎的诊断有赖于排除颅内其他非病毒性感染、Reye 综合征等急性脑部疾病后确立。少数患者若明确地并发于某种病毒性传染病，或脑脊液检查证实特异性病毒抗体阳性者，可支持颅内病毒性感染的诊断。

1. 颅内其他病原感染　主要根据脑脊液外观、常规、生化和病原学检查，与化脓性、结核性、隐球菌性脑膜炎鉴别。此外，合并硬膜下积液者支持婴儿化脓性脑膜炎。发现颅外结核病灶和皮肤 PPD 阳性有助于结核性脑膜炎的诊断。

2. Reye 综合征　因急性脑病表现和脑脊液无明显异常使两病易相混淆，但依据 Reye 综合征无黄疸而肝功能明显异常、起病后 3~5 天病情不再进展、有的患者血糖降低等特点，可与病毒性脑炎鉴别。

3. 其他　可以借助头颅磁共振检查、脑脊液检查、血液免疫学检查等，与急性播散性脑脊髓炎、脑血管病变、脑肿瘤、线粒体脑病、全身性疾病脑内表现（如系统性红斑狼疮）鉴别。

【治疗】

本病无特异性治疗。但由于病程呈自限性，急性期正确的支持与对症治疗是保证病情顺利恢复、降低病死率和致残率的关键。主要治疗原则包括：

1. 维持水、电解质平衡与合理营养供给　对营养状况不良者给予静脉营养或白蛋白。

2. 控制脑水肿和颅内高压　可酌情采用以下方法：①严格限制液体入量；②过度通气将 $PaCO_2$ 控制于 20~25kPa；③静脉注射脱水剂，如甘露醇、呋塞米等。

3. 控制惊厥发作　可给予止惊剂，如地西泮、苯巴比妥、左乙拉西坦等。如止惊剂治疗无效，可在控制性机械通气下给予肌肉松弛剂。

4. 呼吸道和心血管功能的监护与支持。

5. 抗病毒药物　阿昔洛韦（aciclovir）是治疗单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒的首选药物，每次 5~10mg/kg，每 8 小时 1 次；其衍生物更昔洛韦（ganciclovir）治疗巨细胞病毒有效，每次 5mg/kg，每 12 小时 1 次。利巴韦林（ribavirin）可能对控制 RNA 病毒感染有效，10mg/(kg·d)，每天 1 次。三种药物均需连用 10~14 天，静脉滴注给药。

【预后】

本病病程大多 2~3 周。多数患者完全恢复。不良预后与病变严重程度、病毒种类（单纯疱疹病毒感染）、患儿年龄（<2 岁幼儿）相关。临床病情重、全脑弥漫性病变者预后差，往往遗留惊

笔记

厥及智力、运动、心理行为、视力或听力残疾。

【附】Reye综合征

1963年由Reye等首先报告而命名为Reye综合征(Reye syndrome)。因出现急性弥漫性脑水肿和肝脏为主的内脏脂肪变性病理特征,曾被称为脑病合并内脏脂肪变性。

本病基本病理生理特点为广泛急性线粒体功能障碍。引起此种障碍的原因尚不完全清楚,90%与上呼吸道病毒感染有关。国外报道B型流感和水痘流行期间可见本病发病增多。目前认为,本病患者具有遗传易感性,接触病毒或使用水杨酸药物后具有诱发本病的高度危险性。

多数患儿年龄在4~12岁,平素健康,大多有病毒性上呼吸道感染等前驱疾病。往往在前驱疾病恢复过程中突然出现频繁呕吐,其后病情迅速加重,出现反复惊厥和进行性意识障碍,常在数小时内进入昏睡、昏迷至深度昏迷,严重者呈去大脑强直。患儿多有颅内压增高,若出现呼吸节律不规则或两侧瞳孔不等大,要分别考虑并发枕骨大孔疝或天幕裂孔疝,若抢救不及时,很快死亡。一般无神经系统定位体征,肝脏可有轻中度肿大,但也可不大,虽然肝功能显著异常,但临床无明显黄疸表现。

肝功能异常包括转氨酶增高、高氨血症、高乳酸血症、高游离脂肪酸血症及凝血功能障碍。婴幼儿易有低血糖。脑脊液检查除压力增高外,无其他异常。周围血白细胞反应性增高,分类计数以中性粒细胞占优势。

病程呈自限性,大多在起病后3~5天不再进展,并在1周内恢复。重症患儿易在病初1~2天内死亡。幸存者可能遗留各种神经后遗症,长时间持续昏迷者后遗症发生率高。

本病因有急性脑病的各种临床表现,需与化脓性、结核性或病毒性脑炎鉴别。又根据本病常显示肝功能异常,需与重症肝炎、肝性脑病相鉴别。

某些代谢性疾患,包括脂肪酸氧化缺陷可导致Reye综合征样发作反复发生,应对所有疑为Reye综合征的患儿均进行代谢性疾病相关检查。

治疗包括积极降低颅内压;纠正代谢紊乱;纠正凝血功能障碍;控制惊厥发作;抢救中应避免使用水杨酸或吩噻嗪类药物。

第六节 脑性瘫痪

脑性瘫痪(cerebral palsy)是指由于各种原因造成的发育期胎儿或婴儿非进行性脑损伤,临床主要表现为运动发育和姿势异常,运动功能受限。脑性瘫痪患儿常伴有智力、感觉、行为异常。

本病并不少见,在发达国家患病率为1‰~3.6‰,我国为2‰左右。

【病因】

许多围生期危险因素被认为与脑性瘫痪的发生有关,主要包括:①围生期脑损伤:如缺血缺氧性脑病、新生儿脑卒中、产伤、颅内出血;②与早产有关的脑损伤:如脑室周围脑白质软化、脑室内出血;③脑发育异常:如脑发育畸形、遗传性或代谢性脑发育异常;④产后脑损伤:如核黄疸、中枢神经系统感染;⑤产前危险因素,如绒毛膜羊膜炎、宫内发育迟缓、毒物接触、先天性TORCH感染。这些因素可能共存,并相互作用。人们还发现,虽然近30年来产科和新生儿医疗保健有了极大发展,但脑性瘫痪的发病率却未见下降。为此,近年对脑性瘫痪的病因进行了更深入的探讨,目前认为胚胎早期的发育异常,很可能是导致婴儿早产、低出生体重和易有围生期缺氧缺血等事件的重要原因。胚胎早期的发育异常主要来自受孕前后孕妇体内外环境影响、遗传因素以及孕期疾病引起妊娠早期胎盘羊膜炎症等。

【临床表现】

笔记

1. **基本表现** 脑性瘫痪以出生后非进行性运动发育异常为特征,一般都有以下4种表现:

（1）运动发育落后和瘫痪肢体主动运动减少：患儿不能完成相同年龄正常小儿应有的运动发育进程，包括抬头、坐、站立、独走等大运动以及手指的精细动作。

（2）肌张力异常：因不同临床类型而异，痉挛型表现为肌张力增高；肌张力低下型则表现为瘫痪肢体松软，但仍可引出腱反射；手足徐动型表现为变异性肌张力不全。

（3）姿势异常：受异常肌张力和原始反射延迟消失不同情况的影响，患儿可出现多种肢体异常姿势，并因此影响其正常运动功能的发挥。体格检查中将患儿分别置于俯卧位、仰卧位、直立位，以及由仰卧牵拉成坐位时，即可发现瘫痪肢体的异常姿势和非正常体位。

（4）反射异常：多种原始反射消失延迟。痉挛型脑性瘫痪患儿腱反射活跃，可引出踝阵挛和阳性 Babinski 征。

2. 临床类型

（1）按运动障碍性质分类

1）痉挛型：最常见，约占全部病例的 50%~60%。主要因锥体系受累，表现为上肢肘、腕关节屈曲，拇指内收，手紧握呈拳状。下肢内收交叉呈剪刀腿和尖足。

2）手足徐动型：除手足徐动外，也可表现为扭转痉挛或其他锥体外系受累症状。

3）肌张力低下型：可能因锥体系和锥体外系同时受累，导致瘫痪肢体松软，但腱反射存在。本型常为脑性瘫痪的暂时阶段，以后大多转为痉挛型或手足徐动型。

4）强直型：全身肌张力显著增高、僵硬，锥体外系受损症状。

5）共济失调型：小脑性共济失调。

6）震颤型：多为锥体外系相关的静止性震颤。

7）混合型：以上某几种类型同时存在。

（2）按瘫痪累及部位分类：可分为四肢瘫（四肢和躯干均受累）、双瘫（也是四肢瘫，但双下肢相对较重）、截瘫（双下肢受累，上肢及躯干正常）、偏瘫、三肢瘫和单瘫等。

3. 伴随症状和疾病　作为脑损伤引起的共同表现，约 52% 的脑性瘫痪患儿可能合并智力低下，45% 的患儿伴有癫痫，38% 的患儿伴有语言功能障碍，28% 的患儿伴有视力障碍，12% 的患儿伴有听力障碍。其他如流涎、关节脱位则与脑性瘫痪自身的运动功能障碍相关。

【诊断】

脑性瘫痪有多种类型，使其临床表现复杂，容易与婴幼儿时期其他神经及肌肉疾病引起的肌无力相混淆。脑性瘫痪的诊断主要依靠病史和体格检查。诊断步骤包括：①确定病史不提示中枢神经系统进行性或退行性疾病；②确定体格检查没有发现中枢神经系统进行性或退行性疾病的体征；③对脑性瘫痪进行分类，如四肢瘫、偏瘫、双瘫、共济失调；④对伴随症状和疾病作出判断，如智力低下、癫痫、视觉和听力障碍、语言发育迟缓、关节脱位、脊柱畸形、吞咽功能紊乱、营养状况差等。为本病的综合治疗创造条件。

1/2~2/3 的患儿可有头颅 CT、MRI 异常（如脑室周围白质软化等），但正常者不能否定本病的诊断。脑电图可能正常，也可表现为异常背景活动，伴有痫性放电波者应注意合并癫痫的可能性。若患儿存在脑发育畸形或合并其他先天性畸形，需做进一步检查除外遗传代谢疾患。

【治疗】

1. 治疗原则

（1）早期发现和早期治疗：婴儿运动系统正处于发育阶段，早期治疗容易取得较好疗效。

（2）促进正常运动发育，抑制异常运动和姿势。

（3）采取综合治疗手段：除针对运动障碍外，应同时控制其癫痫发作，以阻止脑损伤的加重。对同时存在的语言障碍、关节脱位、听力障碍等也需同时治疗。

（4）医师指导和家庭训练相结合，以保证患儿得到持之以恒的正确治疗。

笔记

2. **主要治疗措施**

(1) 功能训练

1) 体能运动训练(physical therapy):针对各种运动障碍和异常姿势进行物理学手段治疗,目前常用 Vojta 和 Bobath 方法,国内还采用上田法。

2) 技能训练(occupational therapy):重点训练上肢和手的精细运动,提高患儿的独立生活技能。

3) 语言训练:包括听力、发音、语言和咀嚼吞咽功能的协同矫正。

(2) 矫形器的应用:功能训练中,配合使用一些支具或辅助器械,有帮助矫正异常姿势、抑制异常反射的功效。

(3) 手术治疗:主要用于痉挛型脑性瘫痪,目的是矫正畸形,恢复或改善肌力与肌张力的平衡。

(4) 其他:如高压氧、水疗、电疗等,对功能训练起辅助作用。

【预后】

影响脑性瘫痪预后的相关因素包括脑性瘫痪类型、运动发育延迟程度、病理反射是否存在,智力、感觉、情绪异常等相关伴随症状的程度等。偏瘫患儿如不伴有其他异常,一般都能获得行走能力,在患侧手辅助下,多数患儿能完成日常活动,智力正常的偏瘫患儿有望独立生活。躯干肌肌张力明显低下伴有病理反射阳性或持久性强直姿势的患儿则预后不良,多数智力低下。

第七节 吉兰 - 巴雷综合征

吉兰 - 巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome,GBS)又称急性炎症性脱髓鞘性多神经根病,是目前我国和多数国家小儿最常见的急性周围神经病。该病以肢体对称性弛缓性瘫痪为主要临床特征。病程呈自限性,大多在数周内完全恢复,但严重者急性期可死于呼吸肌麻痹。

【病因和发病机制】

吉兰 - 巴雷综合征的病因虽不完全明了,但近年的相关研究取得了很大进展,多数学者强调本病是一种急性免疫性周围神经病,多种因素均能诱发本病,但以空肠弯曲菌等前驱感染为主要诱因。

1. **感染因素** 约 2/3 的吉兰 - 巴雷综合征患者在病前 6 周内有明确前驱感染史。病原体主要包括:

(1) 空肠弯曲菌:是吉兰 - 巴雷综合征最主要的前驱感染病原体,在我国和日本,42%~76% 的吉兰 - 巴雷综合征患者血清中有该菌特异性抗体滴度增高或有病前该菌腹泻史。其中以 Penner 血清型 0:19 和 0:4 与本病发病关系最密切。已证实它们的菌体脂多糖涎酸等终端结构与周围神经表位的多种神经节苷脂如 GM_1、GD_{1a} 等存在类似分子结构,从而发生交叉免疫反应。感染该菌后,血清中同时被激发抗 GM_1 和抗 GD_{1a} 等抗神经节苷脂自身抗体,导致周围神经免疫性损伤。

(2) 巨细胞病毒:是占前驱感染第二位的病原体,欧洲和北美地区多见,患者抗该病毒特异性抗体和抗周围神经 GM_2 抗体同时增高,致病机制也认为与两者的某些抗原结构相似有关。

(3) 其他病原体:主要包括 EB 病毒、带状疱疹病毒、HIV 和其他病毒以及肺炎支原体感染等,致病机制与巨细胞病毒相似。

2. **疫苗接种** 仅少数吉兰 - 巴雷综合征的发病与某种疫苗注射有关,主要是狂犬病病毒疫苗(发生率 1/1000),其他可能有麻疹疫苗、破伤风类毒素和脊髓灰质炎口服疫苗(发生率 1/1 000 000)。

笔记

3. **免疫遗传因素** 人群中虽经历相同病原体的前驱感染,但仅有少数人发生吉兰 - 巴雷综

合征，从而推测存在遗传背景的易感个体，如特异的 HLA 表型携带者受到外来刺激（如感染）后引起的异常免疫反应，破坏神经原纤维，导致本病的发生。

【病理分类和特征】

周围神经束通常由数十根或数百根神经原纤维组成，其中大多数为有髓鞘原纤维（图 16-5）。原纤维中心是脊髓前角细胞运动神经元伸向远端的轴突，轴突外周紧裹由施万细胞膜同心圆似地围绕轴突旋转而形成的髓鞘。沿原纤维长轴，髓鞘被许多 Ranvier 结分割成长短相同的节段。相邻两个 Ranvier 结间的原纤维称结间段，每一结间段实际由一个施万细胞的细胞膜紧裹。

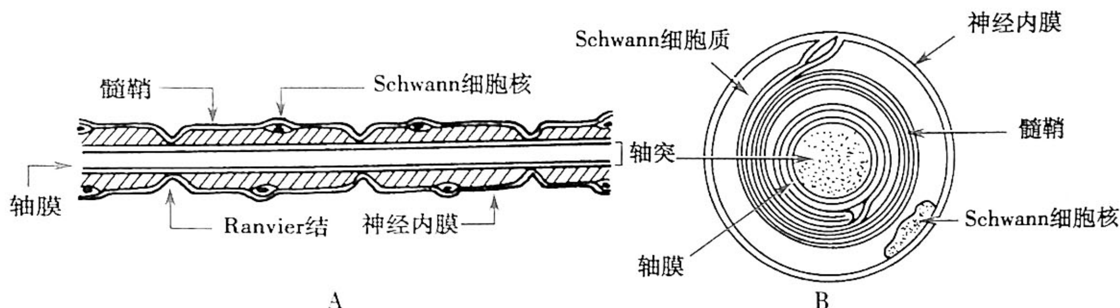


图 16-5　周围神经原纤维示意图
A. 原纤维纵切面。B. 原纤维横切面

由于前驱感染病原体种类的差异和宿主免疫遗传因素的影响，吉兰 - 巴雷综合征患者周围神经可主要表现为髓鞘脱失或轴索变性，或两者皆有。主要损伤周围神经的运动纤维或同时损伤运动纤维和感觉纤维，从而形成不同特征的临床和病理类型。目前主要分为以下 4 种类型：

1. 急性炎症性脱髓鞘性多神经病（AIDP）　在 T 细胞、补体和抗髓鞘抗体作用下，周围神经运动和感觉原纤维同时受累，呈现多灶节段性髓鞘脱失，伴显著巨噬细胞和淋巴细胞浸润，轴索相对完整。

2. 急性运动轴索型神经病（AMAN）　结合免疫复合物（补体和特异性抗体）的巨噬细胞经 Ranvier 结侵入运动神经原纤维的髓鞘和轴突间隙，共同对轴膜发起免疫性攻击，引起运动神经轴突 Wallerian 样变性。病程初期髓鞘相对完整无损。

3. 急性运动感觉轴索型神经病（AMSAN）　也是以轴突 Wallerian 样变性为主，但同时波及运动和感觉神经原纤维，病情大多严重，恢复缓慢。

4. Miller-Fisher 综合征（MFS）　为吉兰 - 巴雷综合征的特殊亚型，目前尚缺少足够尸解病理资料。临床主要表现为眼部肌肉麻痹和共济失调，无肢体瘫痪。患者血清抗 GQ_{1b} 抗体增高，而支配眼肌的运动神经末梢、本体感觉通路和小脑神经元均富含此种神经节苷脂。

【临床表现】

任何年龄均可患病，但以学龄前和学龄期儿童居多。我国患儿常以空肠弯曲菌为前驱感染，故农村较城市多见，且夏、秋季发病增多。病前可有腹泻或呼吸道感染史。

1. 运动障碍　是本病的主要临床表现。呈急性或亚急性起病，四肢，尤其下肢弛缓性瘫痪是本病的基本特征。两侧基本对称，以肢体近端或远端为主，或近端、远端同时受累。瘫痪可能在数天或数周内由下肢向上发展，但绝大多数进行性加重不超过 3~4 周。进展迅速者也可在起病 24 小时或稍长时间内出现严重肢体瘫痪和（或）呼吸肌麻痹，后者引起呼吸急促、声音低微和发绀。

部分患者伴有对称或不对称脑神经麻痹，以核下性面瘫最常见，其次为展神经。当波及两侧第Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ对脑神经时，患者呛咳、声音低哑、吞咽困难，口腔唾液积聚，很易引起吸入性肺炎并加重呼吸困难，危及生命。个别病例出现由上向下发展的瘫痪。

2. 感觉障碍　感觉障碍症状相对轻微，很少有感觉缺失者，主要表现为神经根痛和皮肤感

笔记

觉过敏。由于惧怕牵拉神经根加重疼痛，可有颈项强直，Kernig 征阳性。神经根痛和感觉过敏大多在数日内消失。

3. 自主神经功能障碍 症状较轻微，主要表现为多汗、便秘、不超过 12~24 小时的一过性尿潴留、血压轻度增高或心律失常等。

【实验室检查】

1. 脑脊液检查 80%~90% 的吉兰 - 巴雷综合征患者脑脊液中蛋白增高，但白细胞计数和其他均正常，乃本病特征。然而，这种蛋白 - 细胞分离现象一般要到起病后第 2 周才出现。

2. 神经传导功能测试 以髓鞘脱失为病理改变者，如 AIDP 患者，主要呈现运动和感觉神经传导速度减慢、远端潜伏期延长和反应电位时程增宽，波幅减低不明显。以轴索变性为主要病变者，如 AMAN 患者，主要呈现运动神经反应电位波幅显著减低，而 AMSAN 则同时有运动和感觉神经电位波幅减低，传导速度基本正常。

3. 脊髓磁共振 可能有助于对神经电生理检查未发现病变的患者建立诊断，典型患者脊髓 MRI 可显示神经根强化。

【诊断】

凡具有急性或亚急性起病的肢体弛缓性瘫痪，两侧基本对称，瘫痪进展不超过 4 周，起病时无发热，无传导束型感觉缺失和持续性尿潴留者，均应想到本病的可能性。若证实脑脊液蛋白 - 细胞分离和（或）神经传导功能异常，即可确立本病的诊断。

【鉴别诊断】

要注意和其他急性弛缓性瘫痪疾病鉴别，主要是：

1. 肠道病毒引起的急性弛缓性瘫痪 我国已基本消灭了脊髓灰质炎野生型病毒株，但仍有柯萨奇病毒、埃可病毒等其他肠道病毒引起的急性弛缓性瘫痪。根据其肢体瘫痪不对称，脑脊液中可有白细胞增多，周围神经传导功能正常，以及急性期粪便病毒分离阳性，容易与吉兰 - 巴雷综合征鉴别。

2. 急性横贯性脊髓炎 在锥体束休克期表现为四肢弛缓性瘫痪，需与吉兰 - 巴雷综合征鉴别，但急性横贯性脊髓炎有尿潴留等持续括约肌功能障碍和感觉障碍平面，而且急性期周围神经传导功能正常。

3. 其他 包括双侧性脑卒中、急性小脑性共济失调、后颅窝肿瘤、脊髓压迫症、脊髓前角动脉综合征、中毒性或药物性周围神经病、肉毒中毒、重症肌无力、肌炎和多发性肌炎、代谢性肌病、周期性瘫痪等。

【治疗】

1. 护理 本病虽缺少特效治疗，但病程呈自限性，大多可望完全恢复，积极的支持治疗和护理措施是顺利康复的关键。对瘫痪正在继续进展的患儿，原则上都应住院观察。①保持呼吸道通畅，勤翻身，防止坠积性肺炎或压疮；②吞咽困难者要鼻饲，以防吸入性肺炎；③保证足量的水分、热量和电解质供应；④补充 B 族维生素、ATP、辅酶 A、胞磷胆碱及神经生长因子等，以促进神经修复；⑤尽早对瘫痪肌群进行康复训练，防止肌肉萎缩，促进恢复。

2. 呼吸肌麻痹的抢救 呼吸肌麻痹是本病死亡的主要原因。对出现呼吸衰竭，或因咳嗽无力及第Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ对脑神经麻痹致咽喉分泌物积聚者，应及时进行气管切开或插管，必要时使用机械通气以保证有效的通气和换气。

3. 免疫调节治疗 静脉注射大剂量免疫球蛋白可能具有结合自身抗体、吸收补体、下调 B 细胞介入的抗体合成、阻断活化的受体、增强抑制性 T 细胞活性、干扰淋巴细胞增殖和细胞因子合成等多重免疫调节作用。剂量为 400mg/(kg·d)，连用 5 天。也可按 2g/kg，一次负荷剂量静脉滴注。其总疗效与血浆交换相当。

笔记

目前多数专家认为肾上腺皮质激素对本病治疗无效。

【预后】

本病病程呈自限性。肌肉瘫痪停止进展后数周内，大多数患儿肌力逐渐恢复，3~6 个月内完全恢复。但有 10%~20% 的患儿遗留不同程度的肌无力，1.7%~5% 死于急性期呼吸肌麻痹。病变累及脑神经、需要气管插管、肢体瘫痪严重者往往提示将留有后遗症。

第八节　重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis，MG)是免疫介导的神经肌肉接头处传递障碍的慢性疾病。临床以骨骼肌运动中极易疲劳并导致肌无力，休息或用胆碱酯酶抑制剂后症状减轻为特征。

【病因和发病机制】

正常神经肌肉接头由突触前膜(即运动神经末梢突入肌纤维的部分)、突触间隙和突触后膜(即肌肉终板膜的接头皱褶)三部分组成。神经冲动电位促使突触前膜向突触间隙释放含有化学递质乙酰胆碱(ACh)的囊泡，在间隙中囊泡释出大量 ACh，与近十万个突触后膜上的乙酰胆碱受体(ACh-R)结合，引起终板膜上 Na^+ 通道开放，大量 Na^+ 进入细胞内，K^+ 排出细胞外，而使突触后膜除极，产生肌肉终板动作电位，在数毫秒内完成神经肌肉接头处冲动由神经电位 - 化学递质 - 肌肉电位的复杂转递过程，引起肌肉收缩。

重症肌无力患者体液中存在抗 ACh-R 抗体，与 ACh 共同争夺 ACh-R 结合部位。同时，又在 C3 和细胞因子参与下直接破坏 ACh-R 和突触后膜，使 ACh-R 数目减少，突触间隙增宽。虽然突触前膜释放 ACh 囊泡和 ACh 的量依然正常，但因受 ACh-R 抗体与受体结合的竞争，以及后膜上受体数目的减少，致 ACh 在重复冲动中与受体结合的几率越来越少，很快被突触间隙和终板膜上胆碱酯酶水解成乙酰与胆碱而灭活，或在增宽的间隙中弥散性流失，临床出现肌肉病态性易疲劳现象。抗胆碱酯酶可抑制 ACh 的降解，增加其与受体结合的机会，从而增强终板电位，使肌力改善。

【临床表现】

1. 儿童期重症肌无力　大多在婴幼儿期发病，最年幼者 6 个月，2~3 岁是发病高峰，女孩多见。临床主要表现 3 种类型：

(1) 眼肌型：最多见。单纯眼外肌受累，多数见一侧或双侧眼睑下垂，早晨轻，起床后逐渐加重。反复用力做睁闭眼动作也使症状更明显。部分患儿同时有其他眼外肌，如眼球外展、内收或上、下运动障碍，引起复视或斜视等。瞳孔对光反射正常。

(2) 脑干型：主要表现为第Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ对脑神经所支配的咽喉肌群受累。突出症状是吞咽或构音困难、声音嘶哑等。

(3) 全身型：主要表现为运动后四肢肌肉疲劳无力，严重者卧床难起，呼吸肌无力时危及生命。

少数患儿兼有上述 2~3 种类型，或由 1 种类型逐渐发展为混合型。病程经过缓慢，其间可交替地完全缓解或复发，呼吸道感染常使病情加重。但与成人不同，小儿重症肌无力很少与胸腺瘤并存。本病可伴发其他疾病，免疫性疾病，如类风湿关节炎、甲状腺功能亢进；非免疫性疾病，如癫痫、肿瘤。约 2% 的患儿有家族史，提示这些患儿的发病与遗传因素有关。

2. 新生儿期重症肌无力　病因特殊，包括两种类型：

(1) 新生儿暂时性重症肌无力：重症肌无力女性患者妊娠后娩出的新生儿中，约 1/7 因体内遗留母亲抗 ACh-R 抗体，可能出现全身肌肉无力，严重者需要机械呼吸或鼻饲。因很少表现眼肌症状而易被误诊。待数天或数周后，婴儿体内的抗 ACh-R 抗体消失，肌力即可恢复正常，以后并不存在发生重症肌无力的特别危险性。

(2) 先天性重症肌无力：本组疾病非自身免疫性疾病，为一组遗传性 ACh-R 离子通道病，与

笔记

母亲是否有重症肌无力无关，患儿出生后全身肌无力和眼外肌受累，症状持续，不会自然缓解，胆碱酯酶抑制剂和血浆交换治疗均无效。

【诊断】

1. 药物诊断性试验 当临床表现支持本病时，腾喜龙（tensilon，依酚氯铵）或新斯的明（neostigmine）药物试验有助诊断确立。前者是胆碱酯酶的短效抑制剂，由于顾忌心律失常副作用一般不用于婴儿。儿童每次 0.2mg/kg（最大不超过 10mg），静脉注射或肌内注射，用药后 1 分钟内即可见肌力明显改善，2~5 分钟后作用消失。

新斯的明则很少有心律失常不良反应，剂量每次 0.04mg/kg，皮下或肌内注射，最大不超过 1mg，最大作用在用药后 15~40 分钟。婴儿反应阴性者 4 小时后可加量为 0.08mg/kg。为避免新斯的明引起的面色苍白、腹痛、腹泻、心率减慢、气管分泌物增多等毒蕈碱样不良反应，注射该药前可先肌内注射阿托品 0.01mg/kg。

2. 肌电图检查 对能充分合作完成肌电图检查的儿童，可进行神经重复刺激检查，表现为重复电刺激中反应电位波幅的快速降低，对本病诊断较有特异性。本病周围神经传导速度多正常。

3. 血清抗 ACh-R 抗体检查 阳性有诊断价值，但阳性率因检测方法不同而有差异。婴幼儿阳性率低，以后随年龄增加而增高。眼肌型（约 40%）又较全身型（70%）低。抗体滴度与疾病严重性无关，对治疗方法的选择也无提示。

4. 胸部 CT 检查 胸片可能遗漏 25% 的胸腺肿瘤，胸部 CT 或 MRI 可明显提高胸腺肿瘤的检出率。

【鉴别诊断】

眼肌型及脑干型需与线粒体脑肌病及脑干病变（炎症、肿瘤）相鉴别。前者需做肌活检，后者头颅影像学检查是重要的诊断依据。全身型需与吉兰 - 巴雷综合征及其亚型 Fisher 综合征鉴别。吉兰 - 巴雷综合征具有急性弛缓性对称性肢体麻痹的特点，但眼外肌受累很少见，脑脊液检查多有蛋白 - 细胞分离现象，肌电图示神经源性受损。Fisher 综合征诊断主要依据眼外肌麻痹、共济失调及腱反射消失等特点。此外，本病尚需与少见病鉴别，如急性多发性肌炎、肉毒杆菌食物中毒、周期性瘫痪等。

【治疗】

重症肌无力为慢性病程，其间可有症状的缓解和复发。眼肌型起病 2 年后仍无其他肌群受累者，日后将很少发展为其他型。多数患儿经数月或数年可望自然缓解，但有的持续到成年，因此，对有症状者应长期服药治疗，以免肌肉失用性萎缩和肌无力症状进一步加重。

1. 胆碱酯酶抑制剂 是多数患者的主要治疗药物。首选药物为溴吡斯的明，口服量为：新生儿每次 5mg，婴幼儿每次 10~15mg，年长儿每次 20~30mg，最大量每次不超过 60mg，每日 3~4 次。根据症状控制的需求和是否有腹痛、黏膜分泌物增多、瞳孔缩小等毒蕈碱样不良反应发生，可适当增减每次剂量与间隔时间。

2. 糖皮质激素 基于自身免疫性疾病的发病机制，各种类型的重症肌无力均可使用糖皮质激素。泼尼松作用的确切机制尚未阐明，但已发现其能降低抗体滴度，且与症状改善相关。长期规则应用可明显降低复发率，减少全身型肌无力的发生。首选药物为泼尼松，1~2mg/(kg·d)，症状完全缓解后再维持 4~8 周，然后逐渐减量达到能够控制症状的最小剂量，每日或隔日清晨顿服，总疗程 2 年。要注意部分患者在糖皮质激素治疗最初 1~2 周可能有一过性肌无力加重，故最初使用时最好能短期住院观察，同时要注意皮质激素长期使用的副反应。皮质激素应用的反指征是糖尿病、结核、免疫缺陷等。

3. 胸腺切除术 对于药物难控制的病例可考虑胸腺切除术。血清抗 ACh-R 抗体滴度增高和病程不足 2 年者常有更好的疗效。

笔记

4. 大剂量静脉注射丙种球蛋白（IVIg）和血浆交换疗法 部分患者有效，且一次治疗维持时

间短暂，需重复用药以巩固疗效，故主要试用于难治性重症肌无力，或重症肌无力危象的抢救、胸腺切除术前。IVIg 剂量按 400mg/(kg·d)，连用 5 天。循环中抗 ACh-R 抗体滴度增高者可能疗效更佳。

5. 肌无力危象的识别与抢救　治疗过程中患儿可发生两种肌无力危象：

（1）肌无力危象：因治疗延误或措施不当使重症肌无力本身病情加重，可因呼吸肌无力而呼吸衰竭。注射新斯的明可使症状迅速改善。

（2）胆碱能危象：由胆碱酯酶抑制剂过量引起，除明显肌无力外，尚有面色苍白、腹泻、呕吐、高血压、心动过缓、瞳孔缩小及黏膜分泌物增多等严重毒蕈碱样症状。

可采用依酚氯铵（腾喜龙）1mg 肌内注射鉴别两种肌无力危象，胆碱能危象者出现症状短暂加重，应立即予阿托品静脉注射以拮抗 ACh 的作用。重症肌无力危象者则会因用药而减轻。

6. 禁用药物　氨基糖苷类及大环内酯类抗生素、普鲁卡因胺等麻醉药品、普萘洛尔、奎宁、β 受体阻滞剂、青霉胺等药物有加重神经肌肉接头传递障碍的作用，甚至引起呼吸肌麻痹，应禁用。

【预后】

部分患儿在数月或数年后自发缓解，部分患儿进入成年后仍未缓解。免疫抑制剂应用、胸腺切除、本病伴随的甲状腺功能减退的治疗有助于本病的治愈。

第九节　进行性肌营养不良

进行性肌营养不良（progressive muscular dystrophy）是一组遗传性肌肉变性疾病。临床特点为进行性加重的对称性肌无力、肌萎缩，最终完全丧失运动功能。根据遗传方式、发病年龄、肌无力分布、病程及预后可分为假肥大型肌营养不良、Emery-Dreifuss 肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、肢带型肌营养不良、眼咽型肌营养不良、远端型肌营养不良、强直型肌营养不良及先天性肌营养不良。

假肥大型肌营养不良（pseudohypertrophic muscular dystrophy）是进行性肌营养不良中最常见，也是小儿时期最常见、最严重的一型，无种族或地域差异。本节主要介绍假肥大型肌营养不良。Duchenne 和 Becker 肌营养不良（Duchenne/Becker muscular dystrophy，DMD/BMD）代表假肥大型肌营养不良的两种不同类型，主要发生在学龄前和学龄期，其临床表现相似。DMD 发病率为 1/3500 活产男婴，BMD 仅为其 1/10。

【病因和发病机制】

假肥大型肌营养不良是由于染色体 Xp21 上编码抗肌萎缩蛋白（dystrophin）的基因突变所致，属 X 连锁隐性遗传性疾病，一般是男性患病，女性携带突变基因。然而，实际上仅 2/3 的患者的病变基因来自母亲，另 1/3 的患者是自身抗肌萎缩蛋白基因的突变，此类患儿的母亲不携带该突变基因，与患儿的发病无关。

抗肌萎缩蛋白位于肌细胞膜脂质层中，对稳定细胞膜，防止细胞坏死、自溶起重要作用。定量分析表明，DMD 患者肌细胞内抗肌萎缩蛋白几乎完全缺失，故临床症状严重；而抗肌萎缩蛋白数量减少则导致 BMD，后者预后相对良好，病程进展相对缓慢。由于该蛋白也部分地存在于心肌、脑细胞和周围神经结构中，故部分患者可合并心肌病变、智力低下或周围神经传导功能障碍。

【病理】

显微镜下见肌纤维轻重不等的广泛变性坏死，间有深染的新生肌纤维。束内纤维组织增生或脂肪充填，并见针对坏死肌纤维的反应性灶性单核细胞浸润。

【临床表现】

男孩患病，但个别女孩除携带突变基因外，由于另一 X 染色体功能失活也可发病。本病主要表现包括：

1. 进行性肌无力和运动功能倒退　患儿出生时或婴儿早期运动发育基本正常，少数有轻度

笔记

运动发育延迟，或独立行走后步态不稳，易跌倒。一般3岁后症状开始明显，骨盆带肌无力日益严重，行走摇摆如鸭步态，跌倒更频繁，不能上楼和跳跃。肩带和全身肌力随之进行性减退，大多数10岁后丧失独立行走能力，20岁前大多出现咽喉肌肉和呼吸肌无力，声音低微，吞咽和呼吸困难，很易发生吸入性肺炎等继发感染死亡。BMD症状较轻，可能存活至40岁后。

2. Gower征 由于骨盆带肌早期无力，一般在3岁后患儿即不能从仰卧位直接站起，必须先翻身成俯卧位，然后两脚分开，双手先支撑于地面，继而一只手支撑到同侧小腿，并与另一手交替移位支撑于膝部和大腿上，使躯干从深鞠躬位逐渐竖直，最后呈腰部前凸的站立姿势。

3. 假性肌肥大和广泛肌萎缩 早期即有骨盆带和大腿部肌肉进行性萎缩，但腓肠肌因脂肪和胶原组织增生而假性肥大，与其他部位肌萎缩对比鲜明。当肩带肌肉萎缩后，举臂时肩胛骨内侧远离胸壁，形成"翼状肩胛"，自腋下抬举患儿躯体时，患儿两臂向上，有从检查者手中滑脱之势，称为"游离肩"。脊柱肌肉萎缩可导致脊柱弯曲畸形。疾病后期发生肌肉挛缩，引起膝、腕关节或上臂屈曲畸形。

4. 其他 多数患儿有心肌病，甚至发生心力衰竭，其严重度与骨骼肌无力并不一致，心跳骤停造成猝死更多见于BMD患者。几乎所有患儿均有不同程度的智力损害，IQ平均为83，与肌无力严重度也不平行。BMD患者容易发生恶性高热，在全身麻醉时需予以重视。

【实验室检查】

1. 血清磷酸肌酸激酶（CK） 显著增高，可高出正常值数十甚至数百倍，这在其他肌病均很少见。其增高在症状出现以前就已存在。当疾病晚期，几乎所有肌纤维已经变性时，血清CK含量反可下降。CK水平与疾病严重程度无关，不作为判断治疗效果的标志。

2. 肌电图 呈典型肌病表现，周围神经传导速度正常。

3. 肌肉活体组织检查 见病理描述。免疫组织化学染色可发现抗肌萎缩蛋白缺失。

4. 遗传学诊断 活体肌肉组织抗肌萎缩蛋白免疫染色检查确定诊断的患者，需做遗传学检查证实抗肌萎缩蛋白基因突变和缺失。通过多重PCR方法，对19个外显子筛查可以发现98%的缺失；通过错配接合蛋白质截短测试法、单一引物核酸扩增技术/内部引物测序、变性高效液相色谱法，则可以发现更多抗肌萎缩蛋白基因的小突变。

5. 心电图、超声心动图 可用来评估心脏受累情况。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断 血清CK显著增高是诊断本病的重要依据，再结合男性患病、腓肠肌假性肥大等典型临床表现，可建立临床诊断。通过肌肉活体组织检查和遗传学检查可确定诊断。

2. 鉴别诊断

（1）与其他神经疾病鉴别：①脊髓性肌萎缩：本病是由于5q11-13位点上运动神经元存活基因缺失而引起脊髓前角细胞变性。临床表现为进行性骨骼肌萎缩和肌无力。婴儿型患者生后即发病，不存在鉴别诊断的问题。但少年型脊髓性肌萎缩常在2~7岁发病，最初仅表现为下肢近端肌无力，进展缓慢，需与本病鉴别。根据脊髓性肌萎缩患者血清CK不增高，肌电图有大量失神经电位，两者鉴别并不困难。②肌张力低下型脑性瘫痪：根据婴儿期即有肌无力症状，血清CK不增高，无假性肌肥大，可与进行性肌营养不良鉴别。

（2）与其他类型肌营养不良鉴别：其他类型肌营养不良也具有进行性肌萎缩和肌力减退这一基本临床特征，需注意与本病鉴别：①Emery-Dreifuss肌营养不良：X连锁隐性遗传，病变基因位于Xq28，可在儿童期发病。但该病罕见，进展缓慢，肩胛肌和心肌受累明显，但面肌运动正常，智能正常，无假性肥大，血清CK仅轻度增加。②面肩肱型肌营养不良：常染色体显性遗传，故男女均受累。起病较晚，多在青少年期。面部肌肉最先受累，呈特征性肌病面容，以后逐渐波及肩胛带。由于DMD、BMD几乎都从下肢起病，并有假性肥大，因而容易区别。③肢带型肌营养不良：常染色体隐性或显性遗传。主要影响骨盆带和肩带肌群，也可有远端肌萎缩和假性肥大。但起

笔记

病晚，多在青少年或成年期起病，男女均受累，很少有心肌、面部肌肉和智力受损。

［治疗］

迄今尚无特效治疗，但积极的对症和支持治疗措施有助于提高患儿的生活质量与延长生命，包括鼓励并坚持主动和被动运动，以延缓肌肉挛缩。对逐渐丧失站立或行走能力者，使用支具以帮助运动和锻炼，并防止脊柱弯曲和肌肉挛缩。保证钙和蛋白质等营养的摄入，应注意饮食结构合理。定期进行肺功能检查，积极防治致命性呼吸道感染。诊断初期应做心电图和心脏超声检查，以后每2年复查，10岁以后每年复查1次，以及时发现心肌病和传导系统病变。避免应用抗胆碱能药和神经节阻断药。

目前，最有效的药物是泼尼松。泼尼松的作用机制尚未完全阐明，可能为减少细胞毒性T细胞生成、抗炎作用、调节基因翻译、增加层粘连细胞表达和肌膜修复、控制细胞钙内流。很多证据认为诊断一旦明确就应开始泼尼松治疗。泼尼松剂量为0.75mg/(kg·d)，效果与剂量相关，最低有效剂量为0.3mg/(kg·d)。一般用药10天后见肌力进步，用药后3个月达峰，剂量维持在0.5~0.6mg/(kg·d)，能保持肌力改善，步行能力可持续至13~19岁，脊柱侧弯和关节挛缩发生率低，保持良好的呼吸肌功能。需要注意长期使用肾上腺皮质激素的副反应。

针对抗肌萎缩蛋白基因突变的基因修复治疗正在研究中。通过腺病毒载体，输入功能性微小抗肌萎缩蛋白基因以替代缺失的抗肌萎缩蛋白和干细胞移植临床前研究正在进行中。

做好遗传咨询，通过家系调查、CK测定、DNA分析以及对已怀孕的基因携带者进行胎儿产前诊断，以正确开展生育指导。

（王治平）

参考文献

1. Ettore Beghi，Anne Berg，Arturo Carpio，et al.Comment on Epileptic Seizures and Epilepsy：Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy（ILAE）and the International Bureau for Epilepsy（IBE）.Epilepsia，2005，46（10）：1698-1702.

2. 邓劼译，张月华，刘晓燕．发作和癫痫分类框架相关术语和概念修订—国际抗癫痫联盟分类和术语委员会报告，2005-2009年．中国实用儿科杂志，2011，26（7）：25-31.

3. Camfield PR，Camfield CS.Pediatric Epilepsy：An Overview//Swaiman KF，Ashwal S，Ferriero DM，et al.Swaiman's Pediatric Neurology.5th ed.Philadelphia：W.B.Saunders，2012：703-711.

4. Mikati MA.Seizures in Childhood//Kliegman RM，Stanton BF，St.Geme JW，et al.Nelson Textbook of Pediatrics.19th ed.Philadelphia：W.B.Saunders，2011：2013-2039.

5. Simon D，Emilio Shorvon，David Fish，et al. 癫痫治疗学．第2版．肖波，刘献增，龙小艳，等译．北京：人民卫生出版社，2010：265-478.

6. Shinnar S.Febrile Seizures//Swaiman KF，Ashwal S，Ferriero DM，et al.Swaiman's Pediatric Neurology.5th ed.Philadelphia：W.B.Saunders，2012：790-797.

7. Kliegman RM，Stanton BF，St.Geme JW，et al.Nelson Textbook of Pediatrics.19th ed.California：Elsevier，2011.

8. Kenneth Swaiman，Stephen Ashwal，Donna Ferriero，et al.Swaiman's Pediatric Neurology.Principles and Practice.5th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2011.

9. 左启华．小儿神经系统疾病．第2版．北京：人民卫生出版社，2005.

10. 胡亚美 江载芳．诸福棠实用儿科学．第7版．北京：人民卫生出版社，2002.

笔记

第十七章　内分泌疾病

第一节　概　　述

激素(hormone)是内分泌系统的最基本物质，源于希腊文 hormoa，意思是“激活”。最初将激素定义为由内分泌器官产生、经血液循环运输到靶器官或组织发挥效应的微量化学物质。随着现代医学的飞速发展，内分泌学的相关概念发生了很大的改变，激素的范围也显著扩大。细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽等都是重要的化学信使，这些化学信使与经典激素虽有一些不同，但都有共同的特征：①作为细胞 - 细胞间通讯的化学信使；②调节机体代谢、协调机体各器官、系统的活动以维持内环境的稳定，并参与细胞生长、发育和死亡的调控；③具有相同的作用模式，即与靶细胞特定的受体结合后方可发挥作用，且可共用相同的信号传导途径；④在生物学效应上相互交叉。基于这些共性，细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽都可纳入激素的范畴。因此，激素在广义上相当于化学信使的总称，是一种参与细胞内外联系的内源性信息分子和调控分子。

按其化学本质可将激素分为两类：蛋白质(肽)类与非蛋白质类。蛋白质类包括蛋白、肽和多肽类激素，如胰岛素、促胃液素、甲状旁腺素和降钙素等；非蛋白质类则包括类固醇激素(如黄体酮、雌二醇、皮质类固醇、维生素 D 等)、氨基酸衍生物(如色氨酸衍生物，包括 5- 羟色胺、褪黑素等；酪氨酸衍生物，包括多巴胺、肾上腺素、甲状腺素等)和脂肪酸衍生物(如前列腺素、血栓素等)。

各类激素传递信息的方式不尽相同，按其作用的受体又可分为膜受体激素和核受体激素。前者是亲水性的，又称亲水性激素；后者为脂溶性的，又称脂溶性激素。膜受体激素不能自由透过脂性细胞膜，需要和细胞膜上特异性受体结合，形成配体 - 受体复合物，使信息传递至细胞内，进而激活细胞内的第二信使系统。这类激素包括肽类激素、神经递质、生长因子、前列腺素等。非蛋白质类激素大多为作用于核受体的激素，其受体位于细胞内，它可以自由穿透细胞膜及核膜，并识别和结合细胞核或细胞质内相应受体上的专一 DNA 序列，诱导靶基因转录活性，完成配体 - 受体复合物的二聚化、磷酸化等，以此调节靶基因的表达与转录，从而改变细胞功能。

具有内分泌功能的细胞种类众多。经典的内分泌腺体是由多数内分泌细胞聚集形成，如垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺和性腺等，共同组成传统的内分泌系统。非经典内分泌器官(如心血管、肝、胃肠道、皮肤、免疫等组织器官)亦具有内分泌功能。如产生促胸腺生成素、促胃液素、促胰液素、促红细胞生成素、肾素 - 血管紧张素等激素的分泌细胞分散于相应的器官；分泌前列腺素以及胰岛素样生长因子、表皮生长因子、神经生长因子、血小板源性生长因子等各种生长因子的细胞则广泛分布于全身组织中；还有一些具有内分泌功能的神经细胞集中于下丘脑的视上核、室旁核、腹正中核及附近区域，其分泌的肽类激素亦称神经激素，可直接作用于相应的靶器官或靶细胞，也可通过垂体分泌间接调控机体的生理代谢过程。

在经典内分泌学概念中，内分泌细胞及所分泌的激素是特异性的，即一种内分泌细胞只产生一种激素，一种激素也只由一种内分泌细胞产生。新的研究结果则表明一种内分泌细胞可产生几种激素，而同一种激素也可由不同部位的内分泌细胞产生。如同一种垂体细胞可产生黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)；而生长抑素既可由下丘脑神经元产生，也可由甲状腺 C 细胞、胰岛 D 细胞及中枢和外周神经的许多神经元产生。既往认为一个基因只对应于一种肽类激素

笔记

的概念也已改变，某些肽类激素的基因由于不同启动子的作用，其转录本的大小不一，使最后的蛋白质产物不同。有些肽类激素在不同的组织中存在的主要形式不同，可出现同一基因调控产生不同形式激素的现象。

在激素概念演变的同时，对其分泌方式的认识也不断更新。经典的内分泌（endocrine）概念是相对于外分泌（exocrine）而言的，指激素释放入血液循环，并转运至相应的靶细胞发挥其生物学效应。广义的概念则认为激素不仅能通过传统的内分泌方式起作用，还可通过邻（旁）分泌（paracrine）、自分泌（autocrine）、并列分泌（juxtacrine）、腔分泌（solinocrine）、胞内分泌（intracrine）、神经分泌（neurocrine）和神经内分泌（neuroendocrine）等方式发挥作用，而且一种激素还可以几种不同的方式起作用。

人们对内分泌系统与神经系统、免疫系统之间内在联系的认识亦日益加深。神经、内分泌、免疫系统构成的网络体系调控着生物的整体功能，三者之间存在着广泛的信息交流，可对感受的信息进行加工、处理、存贮及整合。神经系统通过广泛的外周神经突触及神经细胞分泌的神经递质、内分泌激素、细胞因子等共同调控免疫系统的功能；免疫系统通过免疫细胞产生的多种细胞因子和激素样物质反馈作用于神经内分泌系统，这种双向的复杂作用使两个系统内或系统之间得以相互作用、相互调节。如免疫细胞产生的多种细胞因子，诸如多种白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等，可以不同方式参与自身免疫性内分泌疾病的发病，损伤内分泌细胞（如特发性垂体功能减退和尿崩症等）或促进 HLA-Ⅱ类抗原异常表达（如甲状腺功能亢进时甲状腺细胞上畸变的 HLA-DR 抗原的表达）。细胞因子形成的细胞因子网络对激素的作用与调节也有重大意义，如白介素（IL-1、IL-2、IL-3、IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）等，可刺激下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素（CRH），从而使 ACTH 和皮质醇分泌增加；IL-6 还能刺激 GH、PRL、LH 以及 FSH 的分泌。胰岛素样生长因子（IGF-1、IGF-2）、表皮生长因子（EGF）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）及转移生长因子 -α（TGF-α）等对激素的分泌和旁分泌的调节都有一定的作用。因此，神经 - 内分泌 - 免疫网络的联系对各系统的生理功能和机体的整体功能是必不可少的，其中任何环节的紊乱均不可避免地会影响其他系统的功能。

从胚胎形成直至青春发育期，整个机体处于不断生长、发育和成熟的阶段，内分泌系统本身也在不断的发育和成熟中，而内分泌系统的功能与胎儿器官的形成、分化与成熟以及青少年的生长发育、生理功能、免疫机制等密切相关。在此过程中，激素的产生、分泌、结构和功能异常均可导致内分泌疾病。如下丘脑 - 垂体是机体最重要的内分泌器官，是内分泌系统的中枢，可以分泌多种激素，控制甲状腺、肾上腺、性腺等内分泌器官的活动。若先天性下丘脑 - 垂体发育不良，则会造成促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素、促性腺激素的分泌失常，引起相应的症状。在青春发育期开始前，性腺的生长发育过程缓慢，下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能处于较低水平，而当青春发育启动后，促性腺激素释放激素的脉冲分泌频率和峰值逐渐增加，LH 和 FSH 的脉冲分泌峰也随之增高，因而出现性征和性器官发育。下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能异常的儿童就会出现性发育异常（性发育迟缓或性早熟）。甲状腺素不仅影响胎儿神经系统的成熟，还促进儿童的生长发育和调节新陈代谢，若先天性甲状腺激素分泌不足，则可引起智能落后、身材矮小等症状。生长激素是影响儿童身体增长的重要激素，若垂体生长激素缺乏，即导致生长激素缺乏症，引起儿童身材矮小。

儿童内分泌疾病的种类与成人不同，部分内分泌疾病的临床特征、发病机制、治疗手段也与成人有较大区别，而且儿童内分泌疾病在不同的年龄阶段各有特点。儿童常见的内分泌疾病主要有生长迟缓、性分化异常、性早熟、甲状腺疾病、糖尿病、肾上腺疾病、尿崩症等。若患儿在出生后即存在生化代谢紊乱和激素功能障碍，则可能严重影响其体格和智能发育，如果未能早期诊治，易造成残疾甚至夭折。如先天性甲状腺功能减退症、先天性肾上腺皮质增生症（失盐型）等。许多环境因素也可引起内分泌疾病，如生态环境中碘缺乏导致地方性甲状腺肿及甲状腺功能减

笔记

退症，经济发达地区高热量饮食导致肥胖症等。此外还有一些是遗传因素和环境因素共同作用下引起的内分泌疾病，如糖尿病等。由环境因素所致的内分泌疾病也常有遗传学背景，但非单基因缺陷，而是多基因（包括多态性）异常所致。

儿童内分泌疾病一旦确诊，常常需要长期甚或终生治疗，治疗剂量需个体化，并根据病情以及生长发育情况及时调整。在治疗过程中需要密切随访，以保证患儿有正常的生长发育。自1922年始，先后分离、提纯了胰岛素等为数众多的多肽激素、类固醇激素，并陆续应用于临床，取得了较好的疗效。随着生物技术的不断改进，现已生产出多种高纯度激素、细胞因子、生长因子等制剂，如吸收特别迅速的赖脯胰岛素（lispro）和吸收特别缓慢的甘精胰岛素（glargine），以及重组人生长激素（rhGH）、促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）的缓释剂、生长激素抑制激素（SS）等，并已广泛应用于临床。

近年来，激素测定技术快速发展，放射免疫分析法（RIA）、放射受体分析法（RRA）、酶联免疫吸附法（ELISA）、荧光免疫法（FIA）和免疫化学发光法（ICL）等各种精确测定方法的广泛应用，以及一系列具有临床诊断价值的动态试验（兴奋或抑制）方法的建立和完善，极大地提高了内分泌疾病的诊断水平。内分泌腺的影像学检查，如B超、CT、SPECT、PET和MRI等大大提高了内分泌疾病定位诊断的水平。分子生物学技术在临床研究中的应用，促进了新的疾病的发现。通过基因克隆和测序的手段来诊断单基因遗传性疾病已不困难。随着更多、更新的细胞分子生物学技术的深入发展和临床应用，儿童内分泌学的理论概念也会不断更新和发展。

第二节 生长激素缺乏症

生长激素缺乏症（growth hormone deficiency，GHD）是由于腺垂体合成和分泌生长激素（growth hormone，GH）部分或完全缺乏，或由于GH分子结构异常等所致的生长发育障碍性疾病。患者身高处于同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第3百分位数以下或低于平均数减两个标准差，符合矮身材（short stature）标准。发生率约为20/10万~25/10万。

【生长激素的合成、分泌和功能】

人生长激素（GH）是由腺垂体嗜碱性粒细胞合成和分泌，由191个氨基酸组成的单链多肽，分子量为22kD。人生长激素基因簇是由编码基因GH_1（GH-N）和$CSHP_1$、CSH_1、GH_2、CSH_2等基因组成的长约55kbp的DNA链。人GH编码基因GH_1位于17q22-q24。在血液循环中，大约50%的GH与生长激素结合蛋白（GHBP）结合，以GH-GHBP复合物的形式存在。生长激素的释放受下丘脑分泌的两种神经激素，即促生长激素释放激素（GHRH）和生长激素释放抑制激素（somatostatin，SRIH or GHIH）的调节。GHRH是含有44个氨基酸残基的多肽，促进垂体合成、分泌GH；SRIH是环状结构的14肽，对GH的合成和分泌有抑制作用。垂体在这两种多肽的作用下以脉冲方式释放GH，而中枢神经系统则通过多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质调控下丘脑GHRH和SRIH的分泌。

GH的自然分泌呈脉冲式，约每2~3小时出现一个峰值，夜间入睡后分泌量增高，且与睡眠深度有关，在Ⅲ或Ⅳ期睡眠相时达高峰；白天空腹时和运动后偶见高峰。初生婴儿血清GH水平较高，分泌节律尚未成熟，因此睡-醒周期中GH水平少有波动。生后2~3周血清GH浓度开始下降，分泌节律在生后2个月开始出现。儿童期每日GH分泌量超过成人，在青春发育期更明显。

GH可以直接作用于细胞发挥生物效应，但其大部分功能必须通过胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）介导。IGF是一组具有促进生长作用的多肽，人体内有两种IGF，即IGF-1和IGF-2。IGF-1是分子量为7.5kD的单链多肽，其编码基因位于12q22-q24.1，长约85kb，有6个外显子和5个内含子，分泌细胞广泛存在于肝、肾、肺、心、脑和肠等组织中，其合成主要受GH的调节，亦与年龄、性别、营养状态等因素有关。各组织合成的IGF-1大都以自分

笔记

泌或邻分泌方式发挥其促生长作用。IGF-2 的作用尚未完全阐明。循环中的 IGF 主要由肝脏分泌。血液循环中 90% 的 IGF-1 与 IGFBP 结合，仅 1% 左右是游离的。GH 是调节血 IGF-1 和 IGFBP-3 浓度的最主要因素，IGF-1 和 IGFBP-3 水平随 GH 分泌状态而改变，但其改变速度较慢。因此，血中 IGF-1 和 IGFBP-3 水平相对稳定，而且无明显脉冲式分泌和昼夜节律变化，能较好地反映内源性生长激素的分泌状态。血液循环中的 GH 及 IGF-1 可反馈调节垂体 GH 的分泌，或间接作用于下丘脑抑制 GHRH 的分泌，并可刺激 SRIH 的分泌。

GH 的基本功能是促进生长，同时也是体内多种物质代谢的重要调节因子。其主要生物效应为：①促生长效应：促进人体各种组织细胞增大和增殖，使骨骼、肌肉和各系统器官生长发育，骨骼的增长使身体长高。②促代谢效应：GH 促生长作用的基础是促进合成代谢，可促进蛋白质的合成和氨基酸的转运和摄取；促进肝糖原分解，减少对葡萄糖的利用，降低细胞对胰岛素的敏感性，使血糖升高；促进脂肪组织分解和游离脂肪酸的氧化生酮过程；促进骨骺软骨细胞增殖并合成含有胶原和硫酸黏多糖的基质。

【病因】

下丘脑 - 垂体功能障碍或靶细胞对 GH 无应答反应等均会造成生长落后，根据病因可分为以下几类：

1. 原发性

(1) 下丘脑 - 垂体功能障碍：垂体发育异常，如不发育、发育不良或空蝶鞍均可引起生长激素合成和分泌障碍，其中有些伴有视中隔发育不全(septo-optic dysplasia)、唇裂、腭裂等畸形。由下丘脑功能缺陷所造成的生长激素缺乏症远较垂体功能不足导致者为多。其中因神经递质 - 神经激素功能途径的缺陷，导致 GHRH 分泌不足引起的身材矮小者称为生长激素神经分泌功能障碍(GHND)，这类患儿的 GH 分泌功能在药物刺激试验中可能表现正常。

(2) 遗传性生长激素缺乏(HGHD)：GH 基因缺陷引起单纯性生长激素缺乏症(IGHD)，而垂体 Pit-1 转录因子缺陷导致多种垂体激素缺乏症(MPHD)，临床表现为多种垂体激素缺乏。IGHD 按遗传方式分为Ⅰ(AR)、Ⅱ(AD)、Ⅲ(X 连锁)3 型。此外，还有少数矮身材儿童是由于 GH 分子结构异常、GH 受体缺陷(Laron 综合征)或 IGF 受体缺陷(非洲 Pygmy 人)所致，临床症状与生长激素缺乏症相似，但呈现 GH 抵抗或 IGF-1 抵抗，血清 GH 水平不降低或反而增高，是较罕见的遗传性疾病。

2. 继发性　多为器质性，常继发于下丘脑、垂体或其他颅内肿瘤、感染、细胞浸润、放射性损伤和头颅创伤等。

3. 暂时性　体质性生长及青春期延迟、社会心理性生长抑制、原发性甲状腺功能减退等均可造成暂时性 GH 分泌功能低下，在外界不良因素消除或原发疾病治疗后即可恢复正常。

【临床表现】

特发性生长激素缺乏症多见于男孩，男：女为 3：1。患儿出生时身长和体重均正常，1 岁以后出现生长速度减慢，身高落后比体重低下更为显著，身高低于同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第 3 百分位数以下(或低于平均数减两个标准差)，身高年增长速率 <5cm，智能发育正常。患儿头颅呈圆形，面容幼稚，脸圆胖，皮肤细腻，头发纤细，下颌和颏部发育不良，牙齿萌出延迟且排列不整齐。患儿虽生长落后，但身体各部比例匀称。骨骼发育落后，骨龄落后于实际年龄 2 岁以上，但与其身高年龄相仿，骨骺融合较晚。多数青春期发育延迟。

部分生长激素缺乏症患儿同时伴有一种或多种其他垂体激素缺乏，这类患儿除生长迟缓外，尚有其他伴随症状：①伴有促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏者容易发生低血糖；②伴促甲状腺激素(TSH)缺乏者可有食欲不振、活动较少等轻度甲状腺功能不足的症状；③伴有促性腺激素缺乏者性腺发育不全，出现小阴茎，至青春期仍无性器官和第二性征发育等。

器质性生长激素缺乏症可发生于任何年龄，其中由围生期异常情况导致者，常伴有尿崩症。

笔记

颅内肿瘤导致者则多有头痛、呕吐、视野缺损等颅内压增高以及视神经受压迫的症状和体征。

【实验室检查】

1. 生长激素刺激试验 生长激素缺乏症的诊断依靠GH水平的测定。因生理状态下GH呈脉冲式分泌，这种分泌与下丘脑、垂体、神经递质以及大脑结构和功能的完整性有关，有明显的个体差异，并受睡眠、运动、摄食和应激的影响，故单次测定血GH水平不能真正反映机体的GH分泌情况。因此，对疑诊患儿必须进行GH刺激试验，以判断其垂体分泌GH的功能。常用生长激素分泌功能试验见表17-1。

表17-1 生长激素分泌功能试验

试验	方法	采血时间
生理性		
1. 运动	禁食4~8小时后，剧烈活动15~20分钟	开始活动后20~40分钟
2. 睡眠	晚间入睡后用脑电图监护	Ⅲ~Ⅳ期睡眠时
药物刺激		
1. 胰岛素	0.05~0.1U/kg，静脉注射	0分钟、15分钟、30分钟、60分钟、90分钟测血糖、GH
2. 精氨酸	0.5g/kg，用注射用水配成5%~10%溶液，30分钟静脉滴注完	0分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟测GH
3. 可乐定	0.004mg/kg，1次口服	同上
4. 左旋多巴	10mg/kg，1次口服	同上

经典的GH刺激试验包括生理性刺激试验（睡眠试验、运动试验）和药物刺激试验。生理性刺激试验要求一定的条件和设备：睡眠试验必须在脑电图的监测下，于睡眠的第Ⅲ期或第Ⅳ期采血测GH才能得到正确的结果；运动试验则必须达到规定的强度，才能产生促进GH分泌的作用。因此，生理性刺激试验在儿童中难以获得可靠的资料。药物刺激试验是借助胰岛素、精氨酸、可乐定、胰高血糖素、左旋多巴等药物促进GH分泌而进行的，作用机制随药物而不同，GH分泌峰值的大小和呈现的时间也不同。为排除外源因素的影响，刺激试验前应禁食、卧床休息，于试验前30分钟放好留置针头，在上午8~10时进行试验。

一般认为GH峰值<10μg/L即为分泌功能不正常。GH峰值<5μg/L，为GH完全缺乏；GH峰值5~10μg/L，为GH部分缺乏。由于各种GH刺激试验均存在一定局限性，必须两种以上药物刺激试验结果都不正常时，才可确诊为生长激素缺乏症。一般多选择胰岛素加可乐定或左旋多巴试验。对于年龄较小的儿童，尤其空腹时有低血糖症状者应用胰岛素时应注意监护，因其可能引起低血糖惊厥等严重反应。

此外，若需区别病变部位是在下丘脑还是垂体，须进行GHRH刺激试验。

2. 血GH 24小时分泌谱测定 正常人生长激素峰值与基值差别很大，24小时的GH分泌量可以比较准确地反映体内GH的分泌情况。尤其是对GHND患儿，其GH分泌功能在药物刺激试验可为正常，但其24小时分泌量则不足，夜晚睡眠时的GH峰值亦低。但该方法繁琐，采血次数多，不易为患者接受。

3. 胰岛素样生长因子(IGF-1)和IGFBP-3的测定 IGF-1主要以蛋白结合的形式(IGFBPs)存在于血液循环中，其中以IGFBP-3为主(95%以上)。IGFBP-3有运送和调节IGF-1的功能，其合成也受GH-IGF轴的调控，因此IGF-1和IGFBP-3都是检测GH-IGF轴功能的指标。两者分泌模式与GH不同，呈非脉冲式分泌，较少日夜波动，血液循环中的水平比较稳定。血清IGF-1出生时的水平非常低，随后在儿童期缓慢升高，在青春发育期升高显著，以后随着年龄的增长而

笔记

有所减少。青春期女孩出现高峰的时间约早于男孩2年。IGFBP-3的水平波动与其相似，但变化较小。目前认为IGF-1、IGFBP-3可作为5岁至青春发育期前儿童生长激素缺乏症的筛查检测，但该指标有一定的局限性。正常人IGF-1和IGFBP-3水平受各种各样的因素影响，如性别、年龄、营养状态、性发育程度和甲状腺功能等，故必须建立不同性别和年龄组儿童的正常参考值范围。

另外，IGF-1测定还可监测GH治疗后的反应，并具有一定的鉴别诊断意义。如矮小儿童GH激发试验中GH峰值正常，而IGF-1低下，但在注射外源性GH后，IGF-1升高，生长速率加快，提示患儿生长激素分子有变异；如IGF-1不升高，生长不加速，则提示可能系生长激素受体缺陷。

4. 其他辅助检查

（1）X线检查：常用左手腕、掌、指骨正位片评定骨龄。生长激素缺乏症患儿骨龄常落后于实际年龄2岁或2岁以上。

（2）MRI检查：已确诊为生长激素缺乏症的患儿，需行头颅MRI检查，以了解下丘脑-垂体有无器质性病变，尤其对检测肿瘤有重要意义。

5. 其他内分泌检查　生长激素缺乏症诊断一旦确立，应检查下丘脑-垂体轴的其他内分泌功能。根据临床表现可选择测定TSH、T_4或促甲状腺素释放激素（TRH）刺激试验和促性腺激素释放激素（GnRH）刺激试验以判断下丘脑-垂体-甲状腺轴和性腺轴的功能。

6. 染色体核型分析　对矮身材具有体态异常的患儿应进行核型分析，尤其是女性矮小伴青春期发育延迟者，应常规行染色体分析，排除常见的染色体疾病，如Turner综合征、Noonan综合征等。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断　依据：①匀称性身材矮小，身高落后于同年龄、同性别正常儿童生长曲线的第3百分位数以下（或低于平均数减两个标准差）；②生长缓慢，年生长速率<5cm；③骨龄落后于实际年龄2岁以上；④两种药物激发试验结果均示GH峰值低下（<10μg/L）；⑤智能正常；⑥排除其他影响生长的疾病。

2. 鉴别诊断　引起生长落后的原因很多，需与生长激素缺乏症鉴别的主要有：

（1）家族性矮身材：父母身高均矮，小儿身高常在第3百分位数左右，但其年生长速率>5cm，骨龄和年龄相称，智能和性发育正常。

（2）体质性生长及青春期延迟：多见于男孩。青春期开始发育的时间比正常儿童迟3~5年，青春期前生长缓慢，骨龄也相应落后，但身高与骨龄一致，青春期发育后其最终身高正常。父母一方往往有青春期发育延迟病史。

（3）特发性矮身材（idiopathic short stature，ISS）：病因不明，出生时身长和体重正常；生长速率稍慢或正常，一般年生长速率<5cm；两项GH激发试验的GH峰值≥10μg/L，IGF-1浓度正常；骨龄正常或延迟。无明显的慢性器质性疾病（肝、肾、心、肺、内分泌代谢病和骨骼发育障碍），无心理和严重的情感障碍，无染色体异常。

（4）先天性卵巢发育不全综合征（Turner综合征）：女孩身材矮小时应考虑此病。本病的临床特点为：身材矮小；性腺发育不良；具有特殊的躯体特征，如颈短、颈蹼、肘外翻、后发际低、乳距宽、色素痣多等。典型的Turner综合征与生长激素缺乏症不难区别，但嵌合型或等臂染色体所致者因症状不典型，需进行染色体核型分析以鉴别。

（5）先天性甲状腺功能减退症：该症除有生长发育落后、骨龄明显落后外，还有特殊面容、基础代谢率低、智能低下，故不难与生长激素缺乏症区别。但有些晚发性病例症状不明显，需借助血T_4降低、TSH升高等指标鉴别。

（6）骨骼发育障碍：各种骨、软骨发育不全等，均有特殊的面容和体态，可选择进行骨骼X线片检查以鉴别

笔记

(7) 其他内分泌代谢病引起的生长落后：先天性肾上腺皮质增生症、性早熟、皮质醇增多症、黏多糖病、糖原贮积症等各有其特殊的临床表现，易于鉴别。

【治疗】

1. 生长激素　基因重组人生长激素（rhGH）替代治疗已被广泛应用，目前大都采用 0.1U/kg，每晚临睡前皮下注射 1 次（或每周总剂量分 6~7 次注射）的方案。促生长治疗应持续至骨骺闭合为止。治疗时年龄越小，效果越好，以第 1 年效果最好，身高增长可达到每年 10~12cm 以上，以后生长速率可有下降。rhGH 治疗过程中可能出现甲状腺功能减退，故须进行监测，必要时加用左甲状腺素维持甲状腺功能正常。血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平检测可作为 rhGH 疗效和安全性评估的指标。

应用 rhGH 治疗的副作用较少，主要有：①注射局部红肿，与 rhGH 制剂纯度不够以及个体反应有关，停药后可消失；②少数患者注射后数月会产生抗体，但对促生长疗效无显著影响；③暂时性视乳头水肿、颅内高压等，比较少见；④股骨头骺部滑出和坏死，但发生率甚低。

目前临床资料未显示 rhGH 治疗可增加肿瘤发生、复发的危险性或导致糖尿病的发生，但对恶性肿瘤及严重糖尿病患者建议不用 rhGH 治疗。rhGH 治疗前应常规行头颅 MRI 检查，以排除颅内肿瘤。在 rhGH 治疗前及治疗过程中均需定期进行空腹血糖、胰岛素水平的检查，必要时行 OGTT 试验，排除糖尿病及糖代谢异常。

2. 同时伴有性腺轴功能障碍的生长激素缺乏症患儿骨龄达 12 岁时可开始用性激素治疗。男性可注射长效庚酸睾酮 25mg，每月 1 次，每 3 个月增加 25mg，直至每月 100mg；女性可用炔雌醇 1~2μg/d，或妊马雌酮（premarin），自每日 0.3mg 起酌情逐渐增加，同时需监测骨龄。

第三节　中枢性尿崩症

尿崩症（diabetes insipidus，DI）是由于患儿完全或部分丧失尿液浓缩功能，以多饮、多尿、尿比重低为特点的临床综合征。造成尿崩症的原因很多，其中较多见的是由于抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH）（又名精氨酸加压素，arginine vasopressin，AVP）分泌或释放不足引起，称中枢性尿崩症。

【病因】

AVP 是由下丘脑视上核和室旁核神经细胞合成的一种 9 肽，其编码基因位于 20p13。AVP 的分泌受很多因素的影响，其中最重要的是细胞外液的渗透压和血容量。位于下丘脑视上核和渴觉中枢附近的渗透压感受器同时控制着 AVP 的分泌和饮水行为。正常人血浆渗透压为 280~290mmol/L，波动范围为 ±1.8%。AVP 基因结构异常、下丘脑及神经垂体发育缺陷，或下丘脑 - 神经束 - 神经垂体区域受到炎症、肿瘤、外伤、手术、自身免疫损伤等影响，均能产生中枢性尿崩症。可分为三类：

1. 特发性　因下丘脑视上核或室旁核神经元发育不全或退行性病变所致。多数为散发，部分患儿与自身免疫反应有关。

2. 器质性（继发性）　任何侵犯下丘脑、垂体柄或神经垂体的病变都可发生尿崩症。

(1) 肿瘤：约 1/3 以上患儿由颅内肿瘤所致，常见有颅咽管瘤、视神经胶质瘤、松果体瘤等。

(2) 损伤：如颅脑外伤（特别是颅底骨折）、手术损伤（尤其是下丘脑或垂体部位手术）、产伤等。

(3) 感染：少数患儿是由于颅内感染、弓形虫病和放线菌病等所致。

(4) 其他：如朗格汉斯细胞组织细胞增生症或白血病细胞浸润等。

3. 家族性（遗传性）　极少数是由于编码 AVP 的基因或编码运载蛋白Ⅱ的基因突变所致，为常染色体显性或隐性遗传。如同时伴有糖尿病、视神经萎缩和耳聋者，即为 DIDMOD 综合征，是由于 4p16 的 wfs1 基因多个核苷酸变异所致，又称 Wolfram 综合征。

笔记

【临床表现】

本病可发生于任何年龄，以烦渴、多饮、多尿为主要症状。饮水多（可 >3000ml/m^2），每日尿量可达 4~10L，甚至更多，尿比重低且固定。夜尿增多，可出现遗尿。婴幼儿烦渴时哭闹不安，不肯吃奶，饮水后安静。由于喂水不足可发生便秘、低热、脱水甚至休克，严重脱水可致脑损伤及智能缺陷。儿童由于烦渴、多饮、多尿可影响学习和睡眠，出现少汗、皮肤干燥苍白、精神不振、食欲低下、体重不增、生长缓慢等症状。如充分饮水，一般情况正常，无明显体征。

【实验室检查】

1. 尿液检查 每日尿量可达 4~10L，色淡，尿比重低于 1.005，尿渗透压可 <200mmol/L，尿蛋白、尿糖及有形成分均为阴性。

2. 血生化检查 血钠、钾、氯、钙、镁、磷等一般正常，肌酐、尿素氮正常，血渗透压正常或偏高。无条件查血浆渗透压者可用公式推算：渗透压 =2×（血钠 + 血钾）+ 血糖 + 血尿素氮，计算单位均用 mmol/L。

3. 禁水试验 旨在观察患儿在细胞外液渗透压增高时浓缩尿液的能力。患儿自试验前一天晚上 7~8 时开始禁食，直至试验结束。试验当日晨 8 时开始禁饮，先排空膀胱，测定体重、采血测血钠及渗透压；然后每小时排尿 1 次，测尿量、尿渗透压（或尿比重）和体重，直至相邻 2 次尿渗透压之差连续 2 次 <30mmol/L，或体重下降达 5%，或尿渗透压≥800mmol/L，即再次采血测渗透压、血钠。结果：正常儿童禁饮后不出现脱水症状，每小时尿量逐渐减少，尿比重逐渐上升，尿渗透压可 >800mmol/L，而血钠、血渗透压均正常。尿崩症患者持续排出低渗尿，血清钠和血渗透压分别上升超过 145mmol/L 和 295mmol/L，体重下降 3%~5%。试验过程中必须严密观察，如患儿烦渴加重并出现严重脱水症状需终止试验并给予饮水。

4. 加压素试验 禁水试验结束后，皮下注射垂体后叶素 5U（或精氨酸加压素 0.1U/kg），然后两小时内多次留尿，测定渗透压。如尿渗透压上升峰值超过给药前的 50%，则为完全性中枢性尿崩症；在 9%~50% 者为部分性尿崩症；肾性尿崩症小于 9%。

5. 血浆 AVP 测定 血浆 AVP 水平对于中枢性尿崩症的诊断意义不大，但血浆 AVP 结合禁水试验有助于部分性中枢性尿崩症和肾性尿崩症的鉴别诊断。中枢性尿崩症血浆 AVP 浓度低于正常；肾性尿崩症血浆 AVP 基础状态可测出，禁饮后明显升高而尿液不能浓缩。精神性多饮 AVP 分泌能力正常，但病程久、病情严重者，由于长期低渗状态，AVP 的分泌可受到抑制。

6. 影像学检查 选择性进行头颅 X 线平片、CT 或 MRI 检查，以排除颅内肿瘤，明确病因，指导治疗。

【诊断和鉴别诊断】

中枢性尿崩症需与其他原因引起的多饮、多尿相鉴别：

1. 高渗性利尿 如糖尿病、肾小管酸中毒等，根据血糖、尿比重、尿渗透压及其他临床表现即可鉴别。

2. 高钙血症 见于维生素 D 中毒、甲状旁腺功能亢进症等。

3. 低钾血症 见于原发性醛固酮增多症、慢性腹泻、Bartter 综合征等。

4. 继发性肾性多尿 慢性肾炎、慢性肾盂肾炎等导致慢性肾功能减退时。

5. 原发性肾性尿崩症 为 X 连锁或常染色体显性遗传性疾病，是由于肾小管上皮细胞对 AVP 无反应所致。发病年龄和症状轻重差异较大，重者生后不久即出现症状，可有多尿、脱水、体重不增、生长障碍、发热、末梢循环衰竭，甚至中枢神经系统症状。轻者发病较晚，当患儿禁饮时，可出现高热、末梢循环衰竭、体重迅速下降等症状。禁水、加压素试验均不能提高尿渗透压。

6. 精神性多饮 又称精神性烦渴。常有精神因素存在，由于某些原因引起多饮后导致多尿，多为渐进性起病，多饮多尿症状逐渐加重，但夜间饮水较少，且有时症状出现缓解。患儿血钠、血渗透压均处于正常低限。由于患儿分泌 AVP 的能力正常，故禁水试验较加压素试验更能使

笔记

其尿渗透压增高。

［治疗］

1. 病因治疗　对有原发病的患儿必须针对病因治疗。肿瘤可手术切除。特发性中枢性尿崩症，应检查有无垂体其他激素缺乏情况。渴感正常的患儿应充分饮水，但若有脱水、高钠血症时应缓慢给水，以免造成脑水肿。

2. 药物治疗

（1）鞣酸加压素：即长效尿崩停，为混悬液，用前需稍加温并摇匀，再进行深部肌内注射，开始注射剂量为 0.1~0.2ml，作用可维持 3~7 天，须待多饮多尿症状出现时再给药，并根据疗效调整剂量。用药期间应注意控制患儿的饮水量，以免发生水中毒。

（2）1- 脱氨 -8-D- 精氨酸加压素（DDAVP）：为合成的 AVP 类似物。①喷鼻剂：含量 100μg/ml，用量 0.05~0.15ml/d，每日 1~2 次鼻腔滴入，用前需清洁鼻腔，症状复现时再给下次用药。②口服片剂：醋酸去氨加压素（弥凝，minirin），每次 50~100μg，每日 1~2 次。DDAVP 的副作用很小，偶有引起头痛或腹部不适者。

（3）其他药物：①噻嗪类利尿剂：一般用氢氯噻嗪（双氢克尿噻），每日 3~4mg/kg，分 3 次服用。②氯磺丙脲：增强肾脏髓质腺苷环化酶对 AVP 的反应，每日 150mg/m^2，一次口服。③氯贝丁酯：增加 AVP 的分泌或加强 AVP 的作用。每日 15~25mg/kg，分次口服。副作用为胃肠道反应、肝功能损害等。④卡马西平：具有使 AVP 释放的作用，每日 10~15mg/kg。上述药物临床已较少应用。

第四节　性　早　熟

性早熟（sexual precocity，或称 precocious puberty）是指女孩在 8 岁、男孩在 9 岁以前呈现第二性征。近年研究显示儿童青春发育时间有提前趋势，但国际上目前仍多沿用以往的标准。

［下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能］

人体生殖系统的发育和功能维持受下丘脑 - 垂体 - 性腺轴（HPG）的控制。下丘脑以脉冲形式分泌促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone，GnRH）刺激腺垂体分泌促性腺激素（gonadotropin hormone，Gn），即黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和卵泡刺激素（follicle stimulating hormone，FSH），促进卵巢和睾丸发育，并分泌雌二醇和睾酮。下丘脑的这种 GnRH 脉冲分泌在新生儿期即已存在，但由于受到中枢神经系统的控制以及对性激素的负反馈甚为敏感，GnRH 的分泌量甚少。在整个儿童期，血清 LH 及 FSH 均较低下，FSH 的水平稍高于 LH，女孩尤为明显。待至 10 岁左右进入青春期后，下丘脑对性激素负反馈作用的敏感度下降，GnRH 的分泌脉冲数和分泌峰值在睡眠时逐渐增加，LH 和 FSH 的分泌脉冲峰也随之在晚间增高，特别是 LH 分泌量的上升高于 FSH，这种现象逐渐扩展为全日持续性，使性腺和性器官得以进一步发育，青春期于是开始。

［正常青春发育］

青春期是指从第二性征开始发育到完全成熟这一时段。青春期开始的年龄取决于下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能启动的迟早，通常女孩在 10~12 岁时开始，男孩则在 12~14 岁时开始，较女孩迟 2 年。青春期性发育遵循一定的规律，女孩青春期发育顺序为：乳房发育，阴毛、外生殖器的改变，月经来潮，腋毛。整个过程约需 1.5~6 年，平均 4 年。在乳房开始发育一年后，身高会急骤增长。男孩性发育则首先表现为睾丸容积增大（睾丸容积超过 3ml 时即标志着青春期开始，达到 6ml 以上时即可有遗精现象），继之阴茎增长、增粗，出现阴毛、腋毛生长及声音低沉、胡须等成年男性体态特征，整个过程需 5 年以上。在第二性征出现时，身高和体重增长加速。性发育过程的分期见表 17-2。

笔记

表 17-2　性发育过程的分期(Tanner)

分期	乳房(B)	睾丸、阴茎(G)	阴毛(P)	其他
1	幼儿型	幼儿型,睾丸直径 <2.5cm (1~3ml)*	无	
2	出现硬结,乳头及乳晕稍增大	双睾和阴囊增大;睾丸直径 >2.5cm(4~8ml);阴囊皮肤变红、薄、起皱纹;阴茎稍增大	少许稀疏直毛,色浅;女孩限阴唇处;男孩限阴茎根部	生长增速
3	乳房和乳晕更增大,侧面呈半圆状	阴囊、双睾增大,睾丸长径约 3.5cm(10~15ml);阴茎开始增长	毛色变深、变粗,见于耻骨联合上	生长速率渐达高峰;女孩出现腋毛;男孩渐见胡须、痤疮、声音变调
4	乳晕、乳头增大,侧面观突起于乳房半圆上	阴囊皮肤色泽变深;阴茎增长、增粗,龟头发育;睾丸长径约 4cm(15~20ml)	如同成人,但分布面积较小	生长速率开始下降;女孩见初潮
5	成人型	成人型,睾丸长径 >4cm (>20ml)	成人型	

注:*,括号内数字系用 Prader 睾丸计测定的睾丸容积

【病因和分类】

性早熟按下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)功能是否提前发动分为中枢性性早熟(central precocious puberty,CPP 或 GnRH 依赖性、真性、完全性)和外周性性早熟(peripheral precocious puberty,PPP 或非 GnRH 依赖性、假性)两类。

不完全性性早熟(或部分性、变异型青春发育)为性早熟的变异,包括单纯性乳房早发育(premature thelarche)、单纯性阴毛早现(premature pubarche)和单纯性早初潮(premature menarche)等。

1. 中枢性性早熟(central precocious puberty,CPP)　亦称真性性早熟,由于下丘脑-垂体-性腺轴功能过早启动,GnRH 脉冲分泌增强,患儿除有第二性征的发育外,还有卵巢或睾丸的发育。性发育的过程和正常青春期发育的顺序一致,只是年龄提前。

(1)特发性性早熟(idiopathic precocious puberty):又称体质性性早熟,是由于下丘脑对性激素负反馈的敏感性下降、促性腺激素释放激素过早增加分泌所致。女性多见,约占女孩 CPP 的 80% 以上。

(2)继发性性早熟:多见于中枢神经系统异常,包括:①肿瘤或占位性病变:下丘脑错构瘤、囊肿、肉芽肿;②中枢神经系统感染;③获得性损伤:外伤、术后、放疗或化疗;④先天发育异常:脑积水、视中隔发育不全等。

(3)其他疾病:少数未经治疗的原发性甲状腺功能减退症患者可出现中枢性性早熟。

2. 外周性性早熟(peripheral precocious puberty)　亦称假性性早熟。是非受控于下丘脑-垂体-性腺轴功能的性早熟,有第二性征发育和性激素水平升高,但下丘脑-垂体-性腺轴不成熟,无性腺的发育。

(1)性腺肿瘤:卵巢颗粒-泡膜细胞瘤、黄体瘤、睾丸间质细胞瘤、畸胎瘤等。

(2)肾上腺疾病:肾上腺肿瘤、先天性肾上腺皮质增生症等。

(3)外源性:如含雌激素的药物、食物、化妆品等。

(4)其他疾病:如 McCune-Albright 综合征。

3. 部分性性早熟　单纯性乳房早发育、单纯性阴毛早现、单纯性早初潮等。

【临床表现】

性早熟以女孩多见,女孩发生特发性性早熟约为男孩的 9 倍;而男孩性早熟患者中枢神经

笔记

系统异常（如肿瘤）的发生率较高。

中枢性性早熟的临床特征是提前出现的性征发育，与正常青春期发育程序相似，但临床表现差异较大。在青春期前的各个年龄组都可以发病，症状发展快慢不一，有些可在性发育至一定程度后停顿一段时间再发育，亦有的症状消退后再发育。在性发育的过程中，男孩和女孩皆有身高和体重过快的增长和骨骼成熟加速。早期患儿身高较同龄儿童高，但由于骨骼的过快增长，可使骨骺融合过早，成年后的身材反而较矮小。在青春期成熟后，患儿除身高矮于一般群体外，其余均正常。

外周性性早熟的性发育过程与上述规律迥异。男孩性早熟应注意睾丸的大小，睾丸容积增大提示中枢性性早熟；如果睾丸未见增大，但男性化进行性发展，则提示外周性性早熟，其雄性激素可能来自肾上腺。

颅内肿瘤所致的性早熟患儿在病程早期常仅有性早熟表现，后期始见颅压增高、视野缺损等定位征象，需加以警惕。

【实验室检查】

1. GnRH 刺激试验 特发性性早熟患儿血浆 FSH、LH 基础值可能正常，需借助 GnRH 刺激试验［亦称黄体生成素释放激素（LHRH）刺激试验］诊断。一般采用静脉注射 GnRH，按 2.5μg/kg（最大剂量 100μg），于注射前（基础值）和注射后 30 分钟、60 分钟、90 分钟及 120 分钟分别采血测定血清 LH 和 FSH。当 LH 峰值 >12U/L（女），或 >25U/L（男）（放免方法）；LH 峰值 >5U/L（免疫化学发光法）或 LH/FSH 峰值 >0.6~1.0，可以认为其性腺轴功能已经启动。

2. 骨龄测定 据左手和腕部 X 线片评定骨龄，判断骨骼发育是否超前。性早熟患儿一般骨龄超过实际年龄。

3. B 超检查 盆腔 B 超检查女孩卵巢、子宫的发育情况；男孩注意睾丸、肾上腺皮质等部位。若盆腔 B 超显示卵巢内可见 4 个以上直径≥4mm 的卵泡，则提示青春期发育；若发现单个直径 >9mm 的卵泡，则多为囊肿；若卵巢不大而子宫长度 >3.5cm 并见内膜增厚，则多为外源性雌激素作用。

4. CT 或 MRI 检查 对怀疑颅内肿瘤或肾上腺疾病所致者，应进行头颅 MRI 或腹部 CT 检查。

5. 其他检查 根据患儿的临床表现可进一步选择其他检查，如怀疑甲状腺功能减退，可测定 T_3、T_4、TSH；性腺肿瘤患儿的睾酮和雌二醇浓度增高；先天性肾上腺皮质增生症患儿的血 17-羟孕酮（17-OHP）、ACTH 和脱氢表雄酮（DHEA）、雄烯二酮（An）明显增高。

【诊断和鉴别诊断】

性早熟的诊断包括 3 个步骤，首先要确定是否为性早熟；其次是判断性早熟属于中枢性或外周性；第三是寻找病因。特发性性早熟的诊断过程主要是排除其他原因所致的性早熟，特别是与中枢神经系统、肾上腺、性腺、肝脏的肿瘤鉴别。女孩特发性性早熟要注意与以下疾病鉴别：

1. 单纯乳房早发育 是女孩不完全性性早熟的表现。起病年龄小，常 <2 岁，乳腺仅轻度发育，且常呈现周期性变化。这类患儿不伴有生长加速和骨骼发育提前，不伴有阴道出血。血清雌二醇和 FSH 基础值常轻度增高，GnRH 刺激试验中 FSH 峰值明显增高。由于部分患者可逐步演变为真性性早熟，故对此类患儿应注意追踪检查。

2. 外周性性早熟 多见于误服含雌激素的药物、食物或接触含雌激素的化妆品。女孩常有不规则阴道出血，且与乳房发育不相称，乳头、乳晕着色加深。女孩单纯出现阴道出血时，应注意排除阴道感染、异物或肿瘤等。对男孩出现性发育征象而睾丸容积仍与其年龄相称者，应考虑先天性肾上腺皮质增生症、肾上腺肿瘤。单侧睾丸增大者需除外性腺肿瘤。

3. McCune-Albright 综合征 多见于女性，是由于 Gs 基因缺陷所致。患儿除性早熟征象外，尚伴有皮肤咖啡色素斑和骨纤维发育不良，偶见卵巢囊肿。少数患儿可能同时伴有甲状腺功能

笔记

亢进或库欣综合征。其性发育过程与特发性性早熟不同，常先有阴道流血，而后才有乳房发育等其他性征出现。

4. 原发性甲状腺功能减退伴性早熟　仅见于少数未经治疗的原发性甲状腺功能减退。多见于女孩，其发病机制可能和下丘脑-垂体-性腺轴调节紊乱有关。甲状腺功能减退时，下丘脑分泌TRH增加，由于分泌TSH的细胞与分泌催乳素（PRL）、LH、FSH的细胞具有同源性，TRH不仅促进垂体分泌TSH增多，同时也促进PRL和LH、FSH分泌。临床除甲状腺功能减退的症状外，可同时出现性早熟的表现，如女孩出现乳房增大、泌乳和阴道流血等。由于TRH不影响肾上腺皮质功能，故患儿不出现或极少出现阴毛或腋毛发育。给予甲状腺素替代治疗，使甲状腺功能减退症状缓解或控制后，性早熟症状也随即消失。

【治疗】

本病的治疗依病因而定。中枢性性早熟的治疗目的：①抑制或减慢性发育进程，避免女孩过早月经初潮；②抑制骨骼成熟，改善成人期最终身高；③预防与性早熟可能相关的社会心理问题。

1. 病因治疗　肿瘤引起者应手术切除或进行化疗、放疗；甲状腺功能减退所致者予甲状腺制剂纠正甲状腺功能；先天性肾上腺皮质增生症患者可采用肾上腺皮质激素治疗。

2. 药物治疗　目前国内外对中枢性性早熟的治疗主要采用促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）。天然的GnRH为10肽，目前常用的几种GnRHa都是将分子中第6个氨基酸，即甘氨酸置换成D-色氨酸、D-丝氨酸、D-组氨酸或D-亮氨酸而成的长效合成激素。其作用是通过受体下降调节抑制垂体-性腺轴，使LH、FSH和性腺激素分泌减少，从而控制性发育，延迟骨骼成熟，最终改善成人期身高。

目前应用的缓释剂主要有曲普瑞林（triptorelin）和亮丙瑞林（leuprorelin），前者为天然GnRH 10肽的第6位氨基酸L-甘氨酸被D-色氨酸替代，后者则被D-亮氨酸替代。

国内推荐剂量：每次80~100μg/kg，或通常应用每次3.75mg，每4周肌内注射1次。目前建议GnRHa应用至患者骨龄达11.5（女）~12.5岁（男）。近年对开始GnRHa治疗较晚或其预测成年期身高显著低于其遗传靶身高者，或在应用GnRHa后生长速率明显减慢者，可同时应用重组人生长激素以改善终身高，效果尚需大样本临床验证。

GnRHa治疗特发性性早熟常见的副作用主要为注射部位局部反应，如红斑、硬化、水疱、无菌性水肿以及首次应用可能出现阴道分泌物增多或阴道出血等。

第五节　先天性甲状腺功能减退症

先天性甲状腺功能减退症（congenital hypothyroidism），是由于甲状腺激素合成不足或其受体缺陷所致的一种疾病。

按病变涉及的位置可分为：①原发性甲状腺功能减退症，是由于甲状腺本身疾病所致；②继发性甲状腺功能减退症，其病变位于垂体或下丘脑，又称为中枢性甲状腺功能减退症，多数与其他下丘脑-垂体轴功能缺陷同时存在。

根据病因可分为：①散发性：系先天性甲状腺发育不良、异位或甲状腺激素合成途径中酶缺陷所致，发生率约为1/7000；②地方性：多见于甲状腺肿流行的山区，是由于该地区水、土和食物中缺乏碘所致。随着我国碘化食盐的广泛应用，其发病率明显下降。

【甲状腺激素生理和病理生理】

1. 甲状腺激素的合成　甲状腺的主要功能是合成甲状腺素（thyroxine，T_4）和三碘甲腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）。血液循环中的无机碘被摄取到甲状腺滤泡上皮细胞内，经过甲状腺过氧化物酶的作用氧化为活性碘，再与酪氨酸结合成单碘酪氨酸（MIT）和双碘酪氨酸（DIT），两者

笔记

再分别偶联生成 T_3 和 T_4。这些合成步骤均在甲状腺滤泡上皮细胞合成的甲状腺球蛋白(TG)分子上进行。

2. 甲状腺素的释放 甲状腺滤泡上皮细胞通过摄粒作用将 TG 形成的胶质小滴摄入胞内，由溶酶体吞噬后将 TG 水解，释放出 T_3 和 T_4。

3. 甲状腺素合成和释放的调节 甲状腺素的合成和释放受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素(TRH)和垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)的调节。下丘脑产生 TRH，刺激腺垂体，产生 TSH，TSH 再刺激甲状腺分泌 T_3、T_4。血清 T_4 则可通过负反馈作用降低垂体对 TRH 的反应性、减少 TSH 的分泌。T_3、T_4 释放入血液循环后，约 70% 与甲状腺素结合蛋白(TBG)相结合，少量与前白蛋白和白蛋白结合，仅 0.03% 的 T_4 和 0.3% 的 T_3 为游离状态。正常情况下，T_4 的分泌率较 T_3 高 8~10 倍，T_3 的代谢活性为 T_4 的 3~4 倍，机体所需的 T_3 约 80% 在周围组织由 T_4 转化而成，TSH 亦促进这一过程。

4. 甲状腺素的主要作用

(1) 产热：甲状腺素能加速体内细胞氧化反应的速度，从而释放热能。

(2) 促进生长发育及组织分化：甲状腺素促进细胞组织的生长发育和成熟；促进钙、磷在骨质中的合成代谢和骨、软骨的生长。

(3) 对代谢的影响：促进蛋白质合成，增加酶的活力；促进糖的吸收、糖原分解和组织对糖的利用；促进脂肪分解和利用。

(4) 对中枢神经系统的影响：甲状腺素对神经系统的发育及功能调节十分重要。特别在胎儿期和婴儿期，甲状腺素不足会严重影响脑的发育、分化和成熟，且不可逆转。

(5) 对维生素代谢的作用：甲状腺素参与各种代谢，使维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_3、维生素 C 的需要量增加。同时，促进胡萝卜素转变成维生素 A 及维生素 A 生成视黄醇。

(6) 对消化系统的影响：甲状腺素分泌过多时，食欲亢进、肠蠕动增加、大便次数多，但性状正常。分泌不足时，常有食欲不振、腹胀、便秘等。

(7) 对肌肉的影响：甲状腺素过多时，常可出现肌肉神经应激性增高，出现震颤。

(8) 对血液循环系统的影响：甲状腺素能增强 β- 肾上腺素能受体对儿茶酚胺的敏感性，故甲状腺功能亢进症患者出现心跳加速、心排血量增加等。

【病因】

1. 散发性先天性甲状腺功能减退症(sporadic congenital hypothyroidism)

(1) 甲状腺不发育、发育不全或异位：是造成先天性甲状腺功能减退症最主要的原因，约占 90%。多见于女孩，女：男为 2：1。其中 1/3 的病例为甲状腺完全缺如，其余为发育不全或甲状腺在下移过程中停留在其他部位形成异位甲状腺，部分或完全丧失其功能。造成甲状腺发育异常的原因尚未阐明，可能与遗传素质、免疫介导机制有关。

(2) 甲状腺激素(thyroid hormone)合成障碍：是导致先天性甲状腺功能减退的第 2 位常见原因。多见于甲状腺激素合成和分泌过程中酶(过氧化物酶、偶联酶、脱碘酶及甲状球蛋白合成酶等)的缺陷，造成甲状腺素不足。多为常染色体隐性遗传性疾病。

(3) TSH、TRH 缺乏：亦称下丘脑 - 垂体性甲状腺功能减退症或中枢性甲状腺功能减退症。是因垂体分泌 TSH 障碍而引起，常见于特发性垂体功能低下或下丘脑、垂体发育缺陷，其中因 TRH 不足所致者较多见。TSH 单一缺乏者甚为少见，常与 GH、催乳素(PRL)、黄体生成素(LH)等其他垂体激素缺乏并存，是由位于 3p11 的 Pit-1 基因突变所引起，临床上称为多种垂体激素缺乏症(MPHD)。

(4) 甲状腺或靶器官反应低下：前者是由于甲状腺组织细胞膜上的 GSα 蛋白缺陷，使 cAMP 生成障碍而对 TSH 无反应；后者是末梢组织 β- 甲状腺受体缺陷，从而对 T_3、T_4 不反应。均为罕见病。

笔记

(5) 母亲因素：母亲服用抗甲状腺药物或母亲患自身免疫性疾病，存在抗 TSH 受体抗体，均可通过胎盘而影响胎儿，导致甲状腺功能减退症，亦称暂时性甲状腺功能减退症，通常在 3 个月后好转。

2. 地方性先天性甲状腺功能减退症（endemic congenital hypothyroidism）　多因孕妇饮食缺碘，致使胎儿在胚胎期即因碘缺乏而导致甲状腺功能减退症。

【临床表现】

患者症状出现的早晚及轻重程度与残留甲状腺组织的多少及甲状腺功能减退的程度有关。先天性无甲状腺或酶缺陷患儿在婴儿早期即可出现症状，甲状腺发育不良者常在生后 3~6 个月时出现症状，亦偶有在数年之后始出现症状者。患儿的主要临床特征包括智能落后、生长发育迟缓和生理功能低下。

1. 新生儿期　患儿常为过期产，出生体重常大于第 90 百分位数，身长和头围可正常，前、后囟大；胎便排出延迟，生后常有腹胀、便秘、脐疝，易被误诊为先天性巨结肠；生理性黄疸期延长；患儿常处于睡眠状态，对外界反应低下，肌张力低、吮奶差、呼吸慢、哭声低且少、体温低（常 <35℃）、四肢冷、末梢循环差，皮肤出现斑纹或有硬肿现象等。以上症状和体征均无特异性，极易被误诊为其他疾病。

2. 典型症状　多数先天性甲状腺功能减退症患儿常在出生半年后出现典型症状。

(1) 特殊面容和体态：头大、颈短、皮肤粗糙、面色苍黄，毛发稀疏、无光泽，面部黏液水肿、眼睑水肿、眼距宽、鼻梁低平、唇厚，舌大而宽厚、常伸出口外。患儿身材矮小，躯干长而四肢短小，上部量 / 下部量 >1.5，腹部膨隆，常有脐疝。

(2) 神经系统症状：智能发育低下，表情呆板、淡漠，神经反射迟钝；运动发育障碍，如翻身、坐、立、走的时间均延迟。

(3) 生理功能低下的表现：精神差、安静少动、对周围事物反应少、嗜睡、食欲不振、声音低哑、体温低而怕冷，脉搏、呼吸缓慢，心音低钝、肌张力低、肠蠕动慢、腹胀、便秘。可伴心包积液，心电图呈低电压、PR 间期延长、T 波平坦等改变。

3. 地方性甲状腺功能减退症　因在胎儿期缺乏碘而不能合成足量甲状腺激素，影响中枢神经系统发育。临床表现为两种不同的类型，但可相互交叉重叠：

(1) "神经性"综合征：主要表现为共济失调、痉挛性瘫痪、聋哑、智能低下，但身材正常，甲状腺功能正常或轻度减低。

(2) "黏液水肿性"综合征：临床上有显著的生长发育和性发育落后、智能低下、黏液性水肿等。血清 T_4 降低、TSH 增高。约 25% 的患儿有甲状腺肿大。

4. TSH 和 TRH 分泌不足　患儿常保留部分甲状腺激素分泌功能，因此临床症状较轻，但常有其他垂体激素缺乏的症状，如低血糖（ACTH 缺乏）、小阴茎（Gn 缺乏）、尿崩症（AVP 缺乏）等。

【实验室检查】

由于先天性甲状腺功能减退症发病率高，在生命早期对神经系统功能损害严重，且其治疗容易、疗效佳，因此早期诊断、早期治疗至关重要。

1. 新生儿筛查　我国 1995 年 6 月颁布的"母婴保健法"已将本病列入新生儿筛查的疾病之一。目前多采用出生后 2~3 天的新生儿干血滴纸片检测 TSH 浓度作为初筛，结果大于 15~20mU/L（须根据所筛查实验室阳性切割值决定）时，再检测血清 T_4、TSH 确诊。该法采集标本简便，故为患儿早期确诊、避免神经精神发育严重缺陷、减轻家庭和社会负担的重要防治措施。

但该方法只能检出原发性甲状腺功能减退症和高 TSH 血症，无法检出中枢性甲状腺功能减退症以及 TSH 延迟升高的患儿等。因此，筛查阴性的病例如有可疑症状，仍应采血检测甲状腺功能。

为防止新生儿筛查假阴性，低或极低出生体重儿可在生后 2~4 周或体重超过 2500g 时重新采血测定甲状腺功能。

笔记

2. 血清 T_4、T_3、TSH 测定 任何新生儿筛查结果可疑或临床可疑的小儿都应检测血清 T_4、TSH 浓度，如 T_4 降低、TSH 明显升高即可确诊。血清 T_3 浓度可降低或正常。

3. TRH 刺激试验 若血清 T_4、TSH 均低，则疑 TRH、TSH 分泌不足，可进一步做 TRH 刺激试验：静脉注射 TRH 7μg/kg，正常者在注射 20~30 分钟内出现 TSH 峰值，90 分钟后回至基础值。若未出现高峰，应考虑垂体病变；若 TSH 峰值甚高或出现时间延长，则提示下丘脑病变。随着超敏感的第三代增强化学发光法 TSH 检测技术的应用，一般不需再进行 TRH 刺激试验。

4. X 线检查 患儿骨龄常明显落后于实际年龄。

5. 核素检查 采用静脉注射 ^{99m}Tc 后以单光子发射计算机体层摄影术（SPECT）检测患儿甲状腺发育情况及甲状腺的大小、形状和位置。

【诊断和鉴别诊断】

根据典型的临床症状和甲状腺功能测定，诊断不甚困难。但在新生儿期不易确诊，应对新生儿进行群体筛查。年长儿应与下列疾病鉴别：

1. 先天性巨结肠 患儿出生后即开始便秘、腹胀，并常有脐疝，但其面容、精神反应及哭声等均正常，钡灌肠可见结肠痉挛段与扩张段。

2. 唐氏综合征 又称 21 三体综合征。患儿智能及动作发育落后，但有特殊面容：眼距宽、外眼眦上斜、鼻梁低、舌伸出口外，皮肤及毛发正常，无黏液性水肿，且常伴有其他先天性畸形。染色体核型分析可鉴别。

3. 佝偻病 患儿有动作发育迟缓、生长落后等表现。但智能正常，皮肤正常，有佝偻病的体征，血生化和 X 线片可鉴别。

4. 骨骼发育障碍性疾病 如骨软骨发育不良、黏多糖病等，都有生长迟缓症状，骨骼 X 线片和尿中代谢物检查可资鉴别。

【治疗】

本病应早期确诊，尽早治疗，以避免对脑发育的损害。一旦诊断确立，应终身服用甲状腺制剂，不能中断。饮食中应富含蛋白质、维生素及矿物质。

常用甲状腺制剂有两种：① L- 甲状腺素钠：每片 100μg 或 50μg，含 T_4，半衰期为 1 周，因 T_4 浓度每日仅有小量变动，血清浓度较稳定，故每日服 1 次即可。一般起始剂量为每日 8~9μg /kg，大剂量为每天 10~15μg/kg。替代治疗参考剂量见表 17-3。②甲状腺片：每片 40mg，是从动物甲状腺组织中提取，含 T_3、T_4，若长期服用，可使血清 T_3 升高，该制剂临床上已基本不用。

表 17-3 甲状腺素替代治疗参考剂量

年龄	μg/d	μg/(kg·d)	年龄	μg/d	μg/(kg·d)
0~6 个月	25~50	8~10	6~12 岁	100~150	4~5
6~12 个月	50~100	5~8	12 岁到成人	100~200	2~3
1~5 岁	75~100	5~6			

用药量应根据甲状腺功能及临床表现进行适当调整，应使：① TSH 浓度正常，血 T_4 正常或偏高值，以备部分 T_4 转变成 T_3。新生儿甲状腺功能减退症应在开始治疗 2~4 周内使血清 T_4 水平上升至正常高限，6~9 周内使血清 TSH 水平降至正常范围。②临床表现：大便次数及性状正常，食欲好转，腹胀消失，心率维持在正常范围，智能及体格发育改善。药物过量可出现烦躁、多汗、消瘦、腹痛、腹泻、发热等。因此，在治疗过程中应注意随访，治疗开始时每 2 周随访 1 次；血清 TSH 和 T_4 正常后，每 3 个月 1 次；服药 1~2 年后，每 6 个月 1 次。在随访过程中根据血清 T_4、TSH 水平及时调整剂量，并注意监测智能和体格发育情况。

笔记

对于 TSH 大于 10mU/L，而 T_4 正常的高 TSH 血症，复查 TSH 仍然持续增高者应予治疗，L-

甲状腺素钠起始治疗剂量可酌情减量。

【预后】

新生儿筛查阳性者确诊后应立即开始正规治疗，预后良好。如果出生后3个月内开始治疗，预后尚可，智能绝大多数可达到正常；如果未能及早诊断而在6个月后才开始治疗，虽然给予甲状腺素可以改善生长状况，但是智能仍会受到严重损害。

第六节　先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia，CAH)是一组由于肾上腺皮质激素合成途径中酶缺陷引起的疾病，属常染色体隐性遗传性疾病，新生儿中的发病率为1/20 000~1/16 000。

【病因和病理生理】

肾上腺皮质由球状带、束状带、网状带组成：①球状带：位于最外层，约占皮质的5%~10%，是盐皮质激素 - 醛固酮的唯一来源；②束状带：位于中间层，是最大的皮质带，约占75%，是皮质醇和少量盐皮质激素（去氧皮质酮、去氧皮质醇、皮质酮）的合成场所；③网状带：位于最内层，主要合成肾上腺雄激素和少量雌激素。正常肾上腺以胆固醇为原料合成糖皮质激素、盐皮质激素、性激素（雄、雌激素和孕激素）3类主要激素，其过程极为复杂。图17-1为简化的合成途径，其每一步骤都需经特殊的酶催化，有些酶是合成这3类激素或其中两类激素的过程中所共同需要的。类固醇生成急性调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein，StAR）是类固醇激素合成过程中的重要调节因子，具有高度的组织特异性，其作用是将胆固醇从线粒体外膜转运到内膜，此过程是类固醇激素合成的限速步骤，StAR基因突变导致先天性肾上腺皮质脂质增生。表17-4概括了类固醇激素合成所需的酶，其中除3β- 羟类固醇脱氢酶(3β-HSD)外，均为细胞色素P450(cytochrome P450)蛋白超家族成员。肾上腺合成皮质醇受垂体分泌的ACTH的调控。先天性肾上腺皮质增生症时，由于上述激素合成过程中有不同部位的酶缺陷，致使糖皮质激素、盐皮质激素合成不足，而在缺陷部位以前的各种中间产物在体内堆积。由于血皮质醇水平降低，其负反馈作用消除，致使腺垂体ACTH分泌增多，刺激肾上腺皮质增生，并使雄激素和一些中间代谢产物增多。由于醛固酮合成和分泌在常见类型的CAH中亦大多同时受到影响，故常导致血浆肾

胆固醇 →(①②) 孕烯醇酮
孕烯醇酮 →3β-HSD(③)→ 孕酮 →P450c21(⑥)→ 11去氧皮质酮 →P450c11AS / P450c11β(⑦)→ 皮质酮 →P450c11AS(⑨)→ 18-羟皮质酮 →P450c11AS(⑩)→ 醛固酮
孕烯醇酮 →④ P450c17→ 17羟孕烯醇；孕酮 →④ P450c17→ 17-羟孕酮
17羟孕烯醇 →3β-HSD(③)→ 17-羟孕酮 →P450c21(⑥)→ 11去氧皮质醇 →P450c11(⑧)→ 皮质醇
17羟孕烯醇 →⑤ P450c17→ 脱氢异雄酮；17-羟孕酮 →⑤ P450c17→ 雄烯二酮
脱氢异雄酮 →3β-HSD(③)→ 雄烯二酮 →P450aro(⑫)→ 雌酮
脱氢异雄酮 →⑪ 17β-HSD→ 雄烯二醇；雄烯二酮 →⑪ 17β-HSD→ 睾酮；雌酮 →⑪ 17β-HSD→ 雌二醇
雄烯二醇 →3β-HSD(③)→ 睾酮 →P450aro(⑫)→ 雌二醇

图17-1　类固醇激素生物合成途径

①类固醇生成急性调节蛋白(StAR)；② P450scc：胆固醇侧链裂解酶(CYP11A)；③ 3β- 羟类固醇脱氢酶(3β-HSD)；④ 17-α 羟化酶(CYP17)；⑤ 17，20- 碳裂解酶(CYP17)；⑥ 21- 羟化酶(CYP21)；⑦ 11β- 羟化酶(CYP11B2)；⑧ 11β- 羟化酶(CYP11B1)；⑨ 18- 羟化酶(CYP11B2)；⑩ 18- 氧化酶(CYP11B2)；⑪ 17β- 羟类固醇脱氢酶(17β-HSD)；⑫ P450芳香化酶

笔记

表 17-4 参与肾上腺类固醇激素合成的酶

基因	定位	酶/蛋白	作用
StAR	8p11.2	类固醇生成急性调节蛋白	将胆固醇从线粒体外膜转运至内膜
CYP11A	15q23-q24	$P450_{SCC}$	20α-羟化 22α-羟化 20-22 裂解
HSD3B2 HSD3B1	1p13.1	3β-HSD	3β-羟类固醇脱氢 Δ5→Δ4 类固醇异构
CYP17	10q24.3	P450c17	17α-羟化 17-20 裂解
CYP21	6p21.3	P450c21	21α-羟化
CYP11Bl	8q21	P450c11β	11β-羟化
CYP11B2	8q21	P450c11AS	11β-羟化 18-羟化 18-脱氢
HSD17B1	17q12-q21	17β-HSD	17β-羟类固醇脱氢 17-酮类固醇还原
CYP 19	15q21.1	P450arom	类固醇 A 环芳香化

素(PRA)活性增高,从而产生各种临床症状。主要的酶缺陷有 21-羟化酶(CYP21)、11β-羟化酶(CYP11B1)、17-羟化酶(CYP17)、3β-羟类固醇脱氢酶(3β-HSD)和 18-羟化酶(CYP11B2)缺乏等,其中以 21-羟化酶缺乏最常见。

【临床表现】

本症以女孩多见,男女之比约为 1∶2,其临床表现取决于酶缺陷的部位及缺陷的严重程度。常见的有以下几种类型(表 17-5)。

表 17-5 各种类型 CAH 的临床特征

酶缺陷		盐代谢	临床类型
21-羟化酶	失盐型	失盐	男性假性性早熟,女性假两性畸形
	单纯男性化型	正常	同上
11β-羟化酶		高血压	同上
17-羟化酶		高血压	男性假两性畸形,女性性幼稚
3β-羟类固醇脱氢酶		失盐	男性、女性假两性畸形
类脂性肾上腺皮质增生		失盐	男性假两性畸形,女性性幼稚
18-羟化酶		失盐	男、女性发育正常

1. 21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency,21-OHD) 是先天性肾上腺皮质增生症中最常见的一种,占本病的 90%~95%。21-羟化酶基因定位于第 6 号染色体短臂(6p21.3),与 HLA 基因簇紧密连锁,由 A 基因(CYP 21A)和 B 基因(CYP21B)两个基因座构成。CYP 21B 又称 CYP 21,是 21-羟化酶的编码基因;CYP 21A 又称 CYP 21p,是无功能的假基因。CYP 21 基因突变,包括点突变、缺失和基因转换等,致使 21-羟化酶部分或完全缺乏。由于皮质醇合成分泌不足,垂体分泌大量 ACTH,刺激肾上腺皮质增生,同时,雄激素合成过多,致使临床出现轻重不等的症状,可表现为单纯男性化型、失盐型、非典型型 3 种类型。

笔记

（1）单纯男性化型（simple virilizing，SV）：系21-羟化酶不完全缺乏所致，酶缺乏呈中等程度，11-脱氧皮质醇、皮质醇、11-去氧皮质酮等不能正常合成，其前体物质17-羟孕酮、孕酮、脱氢表雄酮增多。由于患儿仍有残存的21-羟化酶活力，可合成少量皮质醇和醛固酮，故临床无失盐症状，主要表现为雄激素增高的症状和体征。

女孩表现为假两性畸形。由于类固醇激素合成缺陷在胎儿期即存在，故女孩在出生时即呈现程度不同的男性化体征，如阴蒂肥大，类似男性的尿道下裂；大阴唇似男孩的阴囊，但无睾丸；或有不同程度的阴唇融合。虽然外生殖器有两性畸形，但内生殖器仍为女性型，有卵巢、输卵管、子宫。患儿在2~3岁后可出现阴毛、腋毛。于青春期，女性性征缺乏，无乳房发育和月经来潮。

男孩表现为假性性早熟。出生时可无症状，生后6个月以后出现性早熟征象，一般1~2岁后外生殖器明显增大、阴囊增大、但睾丸大小与年龄相称。可早期出现阴毛、腋毛、胡须、痤疮、喉结，声音低沉和肌肉发达。

无论男孩还是女孩，均出现体格发育过快，骨龄超出年龄，因骨骺融合过早，其最终身材矮小。由于ACTH增高，可有皮肤黏膜色素沉着。一般缺陷越严重，色素增加越明显，以皮肤皱褶处为明显，如腹股沟、乳晕周围、腋窝、手指关节伸面等，新生儿多表现在乳晕和外生殖器。

（2）失盐型（salt wasting，SW）：是21-羟化酶完全缺乏所致。皮质醇的前体物质，如孕酮、17-羟孕酮等分泌增多，而皮质醇、醛固酮合成减少，使远端肾小管排钠过多，排钾过少。因此，患儿除具有上述男性化的表现外，生后不久即可有拒食、呕吐、腹泻、体重不增或下降、脱水、低血钠、高血钾、代谢性酸中毒等。若治疗不及时，可因循环衰竭而死亡。女性患儿出生时已有两性畸形，易于诊断。男性患儿诊断较为困难，常误诊为幽门狭窄而手术，或误诊为婴儿腹泻而耽误治疗。

（3）非典型型（nonclassic，NC）：亦称迟发型、隐匿型或轻型，是由于21-羟化酶轻微缺乏所致。本症的临床表现各异，发病年龄不一。在儿童期或青春期才出现男性化表现。男孩为阴毛早现、性早熟、生长加速、骨龄提前；女性患儿可出现初潮延迟、原发性闭经、多毛症及不育症等。

2. 11β-羟化酶缺乏症（11β-hydroxylase deficiency，11β-OHD）　约占本病的5%~8%，此酶缺乏时，雄激素和11-脱氧皮质醇均增多。临床表现出与21-羟化酶缺乏相似的男性化症状，但程度较轻；可有高血压和钠潴留。多数患儿血压中等程度增高，其特点是给予糖皮质激素后血压可下降，而停药后血压又回升。

3. 3β-羟类固醇脱氢酶缺乏症（3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency，3β-HSD）　本型较罕见，是由于3β-HSD Ⅱ基因突变所致。该酶缺乏时，醛固酮、皮质醇、睾酮的合成均受阻，男孩出现假两性畸形，如阴茎发育差、尿道下裂。女孩出生时出现阴蒂肥大、轻度男性化现象。由于醛固酮分泌低下，在新生儿期即发生失盐、脱水症状，病情较重。

4. 17α-羟化酶缺乏症（17α-hydroxylase deficiency，17-OHD）　本型亦罕见，由于皮质醇和性激素合成受阻，而11-去氧皮质酮和皮质酮分泌增加，临床出现低钾性碱中毒和高血压。由于缺乏性激素，女孩可有幼稚型性征、原发性闭经等；男孩则表现为男性假两性畸形、外生殖器女性化，有乳房发育，但体格检查可见睾丸。

【实验室检查】

1. 生化检测（表17-6）

（1）尿液17-羟类固醇（17-OHCS）、17-酮类固醇（17-KS）和孕三醇测定：其中17-KS是反映肾上腺皮质分泌雄激素的重要指标，对本病的诊断价值优于17-OHCS，肾上腺皮质增生症患者17-KS明显升高。

（2）血液17-羟孕酮（17-OHP）、肾素-血管紧张素原（PRA）、醛固酮（Aldo）、脱氢表雄酮（DHEA）、

笔记

表 17-6　各种类型 CAH 的生化检测

酶缺陷	血液								尿液		
	Na^+	K^+	PRA	Aldo	17-OHP	DHEA	DOC	T	17-OHCS	17-KS	孕三醇
21-羟化酶											
失盐型	↓	↑	↑↑	↓↓	↑↑	N↑	N↓	↑↑	↓	↑↑	↑↑
单纯男性化型	N	N	↑	N↓	↑↑	N↑	N↓	↑↑	↓	↑↑	↑↑
11β-羟化酶	↑	↓	↓	↓	↑	N↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑
17-羟化酶	↑	↓	↓	N↓	↓	↓↓	↑↑	↓	↓	↓	↓
3β-羟类固醇脱氢酶	↓	↑	↑	↓	N↑	↑	N↓	↓	↓	↑	N↑
类脂性肾上腺皮质增生	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓
18-羟化酶	↓	↑	↑	↓	N	N	N	N	N	N	N

去氧皮质酮(DOC)及睾酮(T)等的测定:血 17-OHP、孕酮、DHEA 及 T 均可增高,其中 17-OHP 增高可为正常的几十倍至几百倍,是 21-OHD 较可靠的诊断依据。

(3) 血电解质测定:失盐型可有低血钠、高钾血症。

(4) 血皮质醇、ACTH 测定:典型失盐型 CAH 患者的皮质醇水平低于正常,单纯男性化型可在正常范围或稍低于正常。血 ACTH 不同程度升高,部分患儿,尤其是非典型者可正常。

2. 其他检查

(1) 染色体检查:外生殖器严重畸形时,可进行染色体分析,以鉴定性别。

(2) X 线检查:拍摄左手腕掌指骨正位片,判断骨龄。患者骨龄常超过年龄。

(3) CT 或 MRI 检查:可发现双侧肾上腺增大。

(4) 基因诊断:采用直接聚合酶链反应、寡核苷酸杂交、限制性内切酶片段长度多态性和基因序列分析,可发现相关基因突变或缺失。

【诊断和鉴别诊断】

典型单纯男性化型患者无失盐及明显的糖皮质激素缺乏的症状,仅可见雄激素增高的症状,如多毛、阴毛早现、声音变粗、男孩阴茎粗大和女孩外生殖器男性化等;典型失盐型患儿在新生儿期即出现呕吐、腹泻、脱水和难以纠正的低血钠、高血钾和代谢性酸中毒,严重者出现循环衰竭等危象;无论男女均有生长加速,骨龄超前。非典型者在儿童早期无明显临床症状,以后往往因多毛、痤疮、月经过少、闭经和生育能力障碍等就诊。

本病如能早期诊断、早期治疗,可维持患儿的正常发育和生活,因此早期确诊极为重要,并需与其他相关疾病鉴别:

1. 失盐型易误诊为先天性肥厚性幽门狭窄或肠炎,故如遇新生儿反复呕吐、腹泻,应注意家族史、生殖器外形等,必要时进行相关检查。先天性肥厚性幽门狭窄症表现为特征性的喷射性呕吐,钡剂造影可发现狭窄的幽门,无皮肤色素沉着,外生殖器正常。

2. 单纯男性化型应与真性性早熟、男性化肾上腺肿瘤相鉴别。单纯男性化型睾丸容积与实际年龄相称,17-酮明显升高;而真性性早熟睾丸明显增大,17-酮增高,但不超过成人期水平。男性化肾上腺肿瘤和单纯男性化型均有男性化表现,尿 17-酮均升高,需进行地塞米松抑制试验,男性化肾上腺肿瘤不被抑制,而单纯男性化型则显示较小剂量地塞米松即可显著抑制。

【治疗】

治疗本病的目的:①替代肾上腺分泌类固醇的不足,补充生理需要的糖皮质激素、盐皮质激素,维持机体正常的生理代谢;②抑制 ACTH 的分泌,从而减少肾上腺雄激素的过度分泌,抑制男性化,阻止骨骺成熟加速,促进正常的生长发育。

笔记

1. 对失盐型患儿应及时纠正水、电解质紊乱，静脉补液可用生理盐水，有代谢性酸中毒时则用 0.45% 氯化钠和碳酸氢钠溶液。忌用含钾溶液。重症失盐型需静脉滴注氢化可的松 25~100mg；若低钠和脱水不易纠正，可口服氟氢可的松（9α-fludrocortisone acetate）0.05~0.1mg/d。脱水纠正后，糖皮质激素改为口服；并长期维持，同时口服氯化钠 2~4g/d。其量可根据病情适当调整。

2. 长期治疗

（1）糖皮质激素：糖皮质激素治疗一方面可补偿肾上腺分泌皮质醇的不足，另一方面可抑制过多的 ACTH 释放，从而减少雄激素的过度产生，故可改善男性化、性早熟等症状，保证患儿正常的生长发育过程。诊断确立后应尽早给予治疗，一般给予醋酸氢化可的松，每日 10~20mg/m^2，分 2~3 次口服。

治疗过程中应根据血压、身高增长速率、雄烯二酮、DHEA、DHEAS、睾酮以及骨成熟度、尿17- 酮类固醇等指标综合分析调整糖皮质激素的剂量。如应用糖皮质激素的剂量过大，则影响生长；如剂量不足，则不能抑制肾上腺雄激素继续过量产生，雄激素会促使骨骺过早成熟和融合，同样对患儿生长造成影响，并产生其他一些雄激素过多的表现。一般不用 17-OHP 作为治疗监测的指标，因为其每日变化较大，且易受应激影响。

（2）盐皮质激素：盐皮质激素可协同糖皮质激素的作用，使 ACTH 的分泌进一步减少。可口服氟氢可的松 0.05~0.1mg/d，症状改善后逐渐减量、停药，因长期应用可引起高血压。0.1mg 氟氢可的松相当于 1.5mg 氢化可的松，应将其用量计算于皮质醇的用量中，以免皮质醇过量。

在皮质激素治疗的过程中，对失盐型患儿还应监测血钾、钠、氯等，调节激素用量。患儿在应激情况下（如感染、过度劳累、手术等）或青春期时，糖皮质激素的剂量应比平时增加 1.5~2 倍。

3. 手术治疗　男性患儿无须手术治疗。女性假两性畸形患儿宜在 6 个月至 1 岁行阴蒂部分切除术或矫形术。

【预防】

1. 新生儿筛查　应用干血滴纸片法，对生后 2~5 天的婴儿采集足跟血检测 17-OHP 浓度可进行早期诊断。正常婴儿刚出生时血 17-OHP 水平较高，12~24 小时后降至正常。低体重儿和患某些心肺疾病时 17-OHP 也会上升，需注意鉴别。

2. 产前诊断

（1）21-OHD：在孕 9~11 周取绒毛膜活检进行胎儿细胞 DNA 分析；孕 16~20 周取羊水检测孕三醇、17-OHP 等。因大部分非典型 21-OHD 患儿生后 17-OHP 水平无明显升高，因此基因检测是此型患儿唯一的早期诊断手段。

（2）11β-OHD：可检测羊水 DOC 或取绒毛膜做相关基因分析进行诊断。

第七节　儿童糖尿病

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是由于胰岛素分泌绝对缺乏或相对不足所致的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱症，分为原发性和继发性两类。原发性糖尿病又可分为：① 1 型糖尿病：由于胰岛 β 细胞破坏，胰岛素分泌绝对不足所致，必须使用胰岛素治疗，故又称胰岛素依赖性糖尿病（insulin dependent diabetes mellitus，IDDM）；② 2 型糖尿病：由于胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足或靶细胞对胰岛素不敏感（胰岛素抵抗）所致，亦称非胰岛素依赖性糖尿病（noninsulin-dependent diabetes mellitus，NIDDM）；③青年成熟期发病型糖尿病（maturity-onset diabetes of youth，MODY）：是一种罕见的遗传性 β 细胞功能缺陷症，属常染色体显性遗传。继发性糖尿病大多由一些遗传综合征（如唐氏综合征、Turner 综合征和 Klinefelter 综合征等）和内分泌疾病（如库欣综合征、甲状腺功能亢进症等）所致。98% 的儿童糖尿病为 1 型糖尿病，2 型糖尿病甚少，但随着儿童肥胖症的增多而

笔记

有增加的趋势。

儿童1型糖尿病的发病率在各国之间差异较大，即使同一国家，不同民族或地区之间也不相同。芬兰（发病率为36/10万）、意大利的撒丁岛（发病率为36.4/10万）儿童（0~14岁）1型糖尿病发病率最高；其次为加拿大、瑞典、丹麦、美国和英国；韩国、日本及中国属低发病区，我国年发病率为1.04/10万。近年的流行病学研究表明，发病率逐年增高是世界的总趋势。4~6岁和10~14岁为1型糖尿病的高发年龄，1岁以下小儿发病较少见。本节主要叙述1型糖尿病。

【病因和发病机制】

1型糖尿病的确切发病机制尚未完全阐明。目前认为，是在遗传易感基因的基础上，由外界环境因素的作用引起的自身免疫反应，导致了胰岛β细胞的损伤和破坏，当胰岛素分泌减少至正常的10%时，即出现临床症状。遗传、免疫、环境等因素在1型糖尿病的发病过程中都起着重要的作用。

1. 遗传易感性 根据对同卵双胎的研究，1型糖尿病的患病一致性为50%，说明本病病因除遗传因素外，还有环境因素的作用，属多基因遗传性疾病。通过对人类白细胞抗原（HLA）的研究发现，HLA的D区Ⅱ类抗原基因（位于6p21.3）与本病的发生有关，已证明与HLA-DR3和DR4的关联性特别显著。还有研究认为，HLA-DQβ链上第57位非门冬氨酸及HLA-DQα链上第52位精氨酸的存在决定了1型糖尿病的易感性；反之HLA-DQβ链上第57位门冬氨酸和HLA-DQα链上第52位非精氨酸则决定了1型糖尿病的保护性。但遗传易感基因在不同种族间有一定的差别，提示与遗传多态性有关。

2. 环境因素 1型糖尿病的发病与病毒感染（如风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒等）、化学毒物（如链尿菌素、四氧嘧啶等）、食物中的某些成分（如牛乳中的α、β-酪蛋白、乳球蛋白等）有关，以上因素可能会激发易感性基因者体内免疫功能的变化，产生β细胞毒性作用，最终导致1型糖尿病。

3. 自身免疫因素 约90%的1型糖尿病患者在初次诊断时血中出现胰岛细胞自身抗体（ICA）、胰岛β细胞膜抗体（ICSA）、胰岛素自身抗体（IAA）以及谷氨酸脱羧酶（GAD）自身抗体、胰岛素受体自身抗体（IRA）等多种抗体，并已证实这些抗体在补体和T淋巴细胞的协同作用下具有对胰岛细胞的毒性作用。新近证实，细胞免疫异常对1型糖尿病的发病起着重要作用，树突状细胞源性细胞因子白介素-12会促进初始型$CD4^{+}T$细胞（TH_0）向Ⅰ型辅助性T（TH_1）细胞转化，使其过度活化而产生TH_1细胞类细胞因子，引起大量炎症介质的释放，进而损伤胰岛β细胞。

【病理生理】

胰岛β细胞大都被破坏，分泌胰岛素明显减少而分泌胰高血糖素的细胞和其他细胞则相对增生。人体有6种主要涉及能量代谢的激素：胰岛素、胰高血糖素、肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和生长激素。其中唯有胰岛素是促进能量储存的激素，其余5种激素在饥饿状态下均可促进能量释放，称为反调节激素。正常情况下，胰岛素可促进细胞内葡萄糖的转运，促进糖的利用和蛋白质的合成，促进脂肪合成，抑制肝糖原和脂肪的分解。糖尿病患儿的胰岛素分泌不足或缺如，使葡萄糖的利用减少，而反调节激素，如胰高血糖素、生长激素、皮质醇等增高，且具有促进肝糖原分解和葡萄糖异生的作用，使脂肪和蛋白质分解加速，造成血糖和细胞外液渗透压增高，细胞内液向细胞外转移。当血糖浓度超过肾阈值（10mmol/L或180mg/dl）时即产生糖尿。自尿中排出的葡萄糖可达200~300g/d，导致渗透性利尿，临床出现多尿症状，每日约丢失水分3~5L，钠和钾200~400mmol，因而造成严重的电解质失衡和慢性脱水。由于机体的代偿，患儿呈现渴感增强、饮水增多；因组织不能利用葡萄糖，能量不足而产生饥饿感，引起多食。胰岛素不足和反调节激素增高促进了脂肪分解，使血中脂肪酸增高，肌肉和胰岛素依赖性组织即利用这类游离脂肪酸供能以弥补细胞内葡萄糖的不足，而过多的游离脂肪酸进入肝脏后，则在胰高血糖素等生酮激素的作用下加速氧化，导致乙酰辅酶A增加，超过了三羧酸循环的氧化代谢能力，

笔记

致使乙酰乙酸、β-羟丁酸和丙酮等酮体长期在体液中累积，形成酮症酸中毒。

酮症酸中毒时氧利用减低，大脑功能受损。酸中毒时 CO_2 严重潴留，为了排出较多的 CO_2，呼吸中枢兴奋而出现不规则的呼吸深快，呼气中的丙酮产生特异的气味（腐烂水果味）。

【临床表现】

1 型糖尿病患者起病较急骤，多有感染或饮食不当等诱因。其典型症状为多饮、多尿、多食和体重下降（即“三多一少”）。但婴儿多饮、多尿不易被发觉，很快即可发生脱水和酮症酸中毒。儿童因为夜尿增多可发生遗尿。年长儿还可出现消瘦、精神不振、倦怠乏力等体质显著下降症状。约 40% 的糖尿病患儿在就诊时即处于酮症酸中毒状态，这类患儿常因急性感染、过食、诊断延误、突然中断胰岛素治疗等因素诱发。多表现为起病急、进食减少、恶心、呕吐、腹痛、关节或肌肉疼痛、皮肤黏膜干燥、呼吸深长、呼气中带有酮味、脉搏细速、血压下降、体温不升，甚至嗜睡、淡漠、昏迷。常被误诊为肺炎、败血症、急腹症或脑膜炎等。少数患儿起病缓慢，以精神呆滞、软弱、体重下降等为主。

体格检查时除见体重减轻、消瘦外，一般无阳性体征。酮症酸中毒时可出现呼吸深长，带有酮味，有脱水征和神志的改变。病程较久，对糖尿病控制不良时可发生生长落后、智能发育迟缓、肝肿大，称为 Mauriac 综合征。晚期可出现蛋白尿、高血压等糖尿病肾病表现，最后致肾衰竭。还可出现白内障、视力障碍、视网膜病变，甚至双目失明。

儿童糖尿病有特殊的自然病程：

1. 急性代谢紊乱期　从出现症状到临床确诊，时间多在 1 个月以内。约 20% 的患儿表现为糖尿病酮症酸中毒；20%~40% 为糖尿病酮症，无酸中毒；其余仅为高血糖、糖尿和酮尿。

2. 暂时缓解期　约 75% 的患儿经胰岛素治疗后临床症状消失、血糖下降、尿糖减少或转阴，即进入缓解期。此时胰岛 β 细胞恢复分泌少量胰岛素，对外源性胰岛素需要量减至 0.5U/(kg·d) 以下，少数患儿甚至可以完全不用胰岛素。这种暂时缓解期一般持续数周，最长可达半年以上。此期应定期监测血糖、尿糖水平。

3. 强化期　经过缓解期后，患儿出现血糖增高和尿糖不易控制的现象，胰岛素用量逐渐或突然增多，称为强化期。在青春发育期，由于性激素增多等变化，增强了对胰岛素的拮抗，因此该期病情不甚稳定，胰岛素用量较大。

4. 永久糖尿病期　青春期后，病情逐渐稳定，胰岛素用量比较恒定，称为永久糖尿病。

【实验室检查】

1. 尿液检查

(1) 尿糖：尿糖定性一般阳性。尿糖可间接反映糖尿病患者血糖控制的状况。在用胰岛素治疗过程中，可监测尿糖变化，以判断饮食及胰岛素用量是否恰当。在空腹状态下先排空膀胱，半小时后排尿为“次尿”，相当于空腹时血糖的参考，从餐后至下次餐前一小时的尿为“段尿”，作为餐后血糖水平的参考。通过所得结果，可粗略估计当时的血糖水平，利于胰岛素剂量的调整。

(2) 尿酮体：糖尿病伴有酮症酸中毒时呈阳性。

(3) 尿蛋白：监测尿微量白蛋白，可及时了解肾脏的病变情况。

2. 血液检查

(1) 血糖：美国糖尿病学会 2005 年公布了糖尿病诊断标准，符合下列任意一项标准即可诊断为糖尿病：

1) 有典型糖尿病症状并且餐后任意时刻血糖水平 ≥11.1mmol/L。

2) 空腹血糖（FPG）≥7.0mmol/L。

3) 2 小时口服葡萄糖耐量试验（OGTT）血糖水平 ≥11.1mmol/L。

空腹血糖受损（IFG）：FPG 为 5.6~6.9mmol/L。糖耐量受损（IGT）：口服 1.75g/kg（最大 75g）葡

笔记

萄糖后 2 小时血糖在 7.8~11.0mmol/L。IFG 和 IGT 被称为“糖尿病前期”。

(2) 血脂：血清胆固醇、甘油三酯和游离脂肪酸明显增加，适当的治疗可使之降低，故应定期检测血脂水平，有助于判断病情控制情况。

(3) 血气分析：酮症酸中毒在 1 型糖尿病患儿中发生率极高，当血气分析显示患儿血 pH<7.30，HCO_3^-<15mmol/L 时，即有代谢性酸中毒存在。

(4) 糖化血红蛋白：血红蛋白在红细胞内与血中葡萄糖或磷酸化葡萄糖呈非酶化结合，形成糖化血红蛋白（HbA_{1C}），其量与血糖浓度呈正相关。正常人 HbA_{1C}<7%，治疗良好的糖尿病患儿应 <7.5%，HbA_{1C} 7.5%~9% 提示病情控制一般，如 >9% 时则表示血糖控制不理想。因此，HbA_{1C} 可作为患儿在以往 2~3 个月期间血糖是否得到满意控制的指标。

3. 葡萄糖耐量试验 本试验用于空腹血糖正常或正常高限，餐后血糖高于正常而尿糖偶尔阳性的患儿。试验方法：试验当日自 0 时起禁食；清晨口服葡萄糖（1.75g/kg），最大量不超过 75g，每克加水 2.5ml，于 3~5 分钟内服完；口服前（0 分钟）及口服后 60 分钟、120 分钟和 180 分钟分别测血糖。结果：正常人 0 分钟的血糖 <6.7mmol/L，口服葡萄糖 60 分钟和 120 分钟后血糖分别低于 10.0mmol/L 和 7.8mmol/L；糖尿病患儿 120 分钟血糖 >11.1mmol/L。试验前应避免剧烈运动、精神紧张，停服氢氯噻嗪、水杨酸等影响糖代谢的药物。

【诊断和鉴别诊断】

典型的病例诊断并不困难。对有口渴、消瘦、遗尿症状的患儿；或有糖尿病家族史者；或有不明原因脱水、酸中毒的患儿都应考虑本病的可能性，避免误诊。本病应与下列情况相鉴别。

1. 其他还原糖尿症 尿液中果糖和戊糖等其他还原糖均可使班氏试液呈色，用葡萄糖氧化酶法检测尿液可以鉴别。

2. 非糖尿病性葡萄糖尿 有些先天性代谢病，如 Fanconi 综合征、肾小管酸中毒、胱氨酸尿症或重金属中毒等患儿都可发生糖尿，主要依靠空腹血糖或葡萄糖耐量试验鉴别。

3. 婴儿暂时性糖尿 病因不明，可能与患儿胰岛 β 细胞功能发育不够成熟有关。多在出生后 6 周内发病，表现为发热、呕吐、体重不增、脱水等症状。血糖增高，尿糖及酮体阳性，经补液等一般处理或给予小量胰岛素即可恢复。对这类患儿应进行葡萄糖耐量试验和长期随访，以与 1 型糖尿病鉴别。

4. 其他发生酸中毒、昏迷的疾病 如尿毒症、感染中毒性休克、低血糖症、急腹症、颅内感染、重症肺炎等。

5. 应激性高血糖症 应激性高血糖症多见于高热、严重感染、手术、呼吸窘迫、头部外伤后等患者，系由应激诱发的一过性高血糖，不能诊断为糖尿病，但应注意长期随访。

【治疗】

糖尿病是终生的内分泌代谢性疾病。其治疗目的是：消除高血糖引起的临床症状；积极预防并及时纠正酮症酸中毒；纠正代谢紊乱，力求病情稳定；使患儿获得正常生长发育，保证其正常的生活活动；预防并早期治疗并发症。

糖尿病治疗强调综合治疗，主要包括 5 个方面：合理应用胰岛素；饮食管理；运动锻炼；自我血糖监测；糖尿病知识教育和心理支持。糖尿病治疗必须在自我监测的基础上，选择合适的胰岛素治疗方案和饮食管理、运动治疗等才能达到满意的效果。

1. 糖尿病酮症酸中毒的治疗 酮症酸中毒迄今仍然是儿童糖尿病急症死亡的主要原因。对糖尿病酮症酸中毒必须针对高血糖、脱水、酸中毒、电解质紊乱和可能并存的感染等情况制订综合治疗方案。密切观察病情变化、血气分析和血液、尿液中糖和酮体的变化，随时采取相应措施，避免医源性损害。

笔记

(1) 液体治疗：液体治疗主要针对脱水、酸中毒和电解质紊乱。酮症酸中毒时脱水量约为

100ml/kg，一般均属等渗性脱水，应遵循下列原则输液。

输液开始的第 1 小时，按 20ml/kg（最大量 1000ml）快速静脉滴注 0.85% 氯化钠溶液，以纠正血容量，改善血液循环和肾功能。第 2~3 小时，按 10ml/kg 静脉滴注 0.45% 氯化钠溶液。当血糖 <17mmol/L（300mg/dl）后，改用含有 0.2% 氯化钠的 5% 葡萄糖液静脉滴注。要求在开始的 12 小时内至少补足累积损失量的一半。在此后的 24 小时内，可视情况按 60~80ml/kg 静脉滴注同样溶液，以供给生理需要量和补充继续损失量。

对外周循环稳定的患儿，推荐 48 小时均衡补液法，即 48 小时均衡补入累积损失量及维持液，总液体张力约 1/2~2/3 张。补液中根据监测情况调整补液中的离子浓度及含糖液等。

患儿在输液开始前由于酸中毒、分解代谢和脱水的共同作用，使血清钾浓度增高，但总的体钾储备可能被耗竭。随着液体的输入，特别是应用胰岛素后，血钾迅速降低。因此，在患儿开始排尿后应立即在输入液体中加入氯化钾溶液，一般按每日 2~3mmol/kg（150~225mg/kg）补给，输入浓度不得 >40mmol/L（0.3g/dl），并应监测心电图或血钾浓度。

酮症酸中毒时的酸中毒主要是由于酮体和乳酸的堆积，补充水分和胰岛素可以矫正酸中毒。为了避免发生脑细胞酸中毒和高钠血症，对酮症酸中毒不宜常规使用碳酸氢钠溶液，仅在血 pH<7.1，HCO_3^-<12mmol/L 时，始可按 2mmol/kg 给予 1.4% 碳酸氢钠溶液静脉滴注，先用半量，当血 pH≥7.2 时即停用，避免酸中毒纠正过快加重脑水肿。

在治疗过程中，应仔细监测生命体征、电解质、血糖和酸碱平衡状态，以避免在酮症酸中毒治疗过程中发生合并症，如脑水肿等。其表现为头痛、意识不清、嗜睡、痉挛、视神经乳头水肿或脑疝等。

（2）胰岛素治疗：糖尿病酮症酸中毒时多采用小剂量胰岛素静脉滴注治疗。

对有休克的患儿，在补液治疗开始、休克逐渐恢复后才可应用胰岛素，以避免钾迅速从血浆进入细胞内，导致心律失常。

将胰岛素 25U 加入等渗盐水 250ml 中，按每小时 0.1U/kg，自另一静脉通道缓慢匀速输入。每小时复查血糖，并根据血糖情况调整胰岛素输入量。血糖下降速度一般为每小时 2~5mmol/L，胰岛素输注浓度一般不低于 0.05U/（kg·h）。小剂量胰岛素静脉输注应持续至酮症酸中毒纠正（pH>7.3，血糖 <12mmol/L），必要时可输入含糖的 1/3~1/2 张液体，以维持血糖水平为 8~12mmol/L。当血糖 <17mmol/L 时，应将输入液体换成含 0.2% 氯化钠的 5% 葡萄糖液。只有当临床状况稳定后方可逐渐减少静脉输液，改为口服液体治疗，能进食后或在血糖下降至 <11mmol/L、酮体消失时停用静脉注射胰岛素，改为胰岛素皮下注射，每次 0.25~0.5U/kg，每 4~6 小时 1 次，直至血糖稳定为止。在停止滴注胰岛素前半小时即应皮下注射短效胰岛素（RI）0.25U/kg 1 次。

（3）控制感染：酮症酸中毒常并发感染，应在急救的同时采用有效的抗生素治疗。

酮症酸中毒在处理不当时，可引起脑水肿、低血糖、低血钾、碱中毒、心功能衰竭或肾衰竭等情况。因此在整个治疗过程中必须严密观察，随时调整治疗计划，避免因处理不妥而加重病情。

2. 长期治疗措施

（1）饮食管理：糖尿病的饮食管理是进行计划饮食而不是限制饮食，其目的是维持正常的血糖和保持理想体重。

1）每日总热量需要量：食物的热量要适合患儿的年龄、生长发育和日常活动的需要，每日所需热量（kcal）为 1000+［年龄 ×（80~100）］，对年幼儿宜稍偏高，而年龄大的患儿宜偏低。此外，还要考虑体重、食欲及运动量。全日热量分配为早餐 1/5，中餐和晚餐分别为 2/5，每餐中留出少量（5%）作为餐间点心。

2）食物的成分和比例：饮食中能源的分配为：蛋白质 15%~20%，糖类 50%~55%，脂肪 30%。蛋白质成分在 3 岁以下儿童应稍多，其中一半以上应为动物蛋白，因其含有必需的氨基酸。禽类、鱼类、各种瘦肉类为较理想的动物蛋白质来源。糖类则以含纤维素高的，如糙米或玉米等粗粮

笔记

为主，因为它们形成的血糖波动远较精制的白米、面粉或土豆等制品为小，蔗糖等精制糖应该避免。脂肪应以含多价不饱和脂肪酸的植物油为主。蔬菜选用含糖较少者。每日进食应定时，饮食量在一段时间内应固定不变。

（2）胰岛素治疗：胰岛素是糖尿病治疗能否成功的关键，但胰岛素治疗需要个体化，方案的选择依据年龄、病程、生活方式（如饮食、运动时间、上学）和既往健康状况等决定。胰岛素的种类、剂量、注射方法都与疗效有关。

1）胰岛素制剂（表 17-7）：目前胰岛素制剂有速效胰岛素类似物、短效胰岛素（RI）、中效珠蛋白胰岛素（NPH）、长效的鱼精蛋白锌胰岛素（PZI）、长效胰岛素类似物甘精胰岛素（glargine）和地特胰岛素（detemir）以及预混胰岛素等。

表 17-7 胰岛素的种类和作用时间

胰岛素的种类	开始作用时间（小时）	作用最强时间（小时）	作用最长时间（小时）
短效（RI）	0.5	3~4	6~8
速效胰岛素类似物	10~15 分钟	1~2	4~6
中效（NPH）	1.5~2	4~12	18~24
长效（PZI）	3~4	14~20	24~36
长效胰岛素类似物（甘精胰岛素）	2~4	无峰	24
长效胰岛素类似物（地特胰岛素）	1~2	6~12	20~24
预混胰岛素（短效 / 中效）	0.5	双峰 1~12	16~24

甘精胰岛素是在人胰岛素 A 链 21 位以甘氨酸替代天门冬氨酸，B 链的羧基端加上两个精氨酸。地特胰岛素是去掉 B30 位的氨基酸，在 B29 位点连接上含有 14-C 的脂肪酸链。其结构的改变使得该胰岛素稳定性增强，在酸性环境中呈溶解状态，即清澈溶液，注射前无须预先混匀，可直接皮下注射。一般 1~2 小时起效，作用时间维持 24 小时，每日只需注射 1 次。

2）胰岛素治疗方案：胰岛素的治疗方案很多，常用的有：

A. 每日 2 次注射方案：即短效（或速效）胰岛素与中效胰岛素的混合剂分别于早餐前和晚餐前 2 次注射。其中，短效（或速效）胰岛素与中效胰岛素的比例大约为 1∶2。早餐前胰岛素量为每日总量的 2/3，晚餐前用量为总量的 1/3。

B. 每日 3 次注射方案：早餐前用短效（或速效）与中效胰岛素混合剂，午餐前单用短效（或速效）胰岛素，晚餐或睡前用短效（或速效）与中效胰岛素混合剂注射，或其他类似的方案。

C. 基础 - 餐时大剂量（basal- bolus）方案：即三餐前注射短效胰岛素或速效胰岛素类似物，睡前给予中效或长效胰岛素类似物。夜间的中长效胰岛素约占全日总量的 30%~50%（一般先按 30% 计算），余量以速效或短效胰岛素分成 3 次于每餐前注射。但若以速效胰岛素类似物做餐前注射，则夜间使用基础胰岛素的比例要高一些。

D. 持续皮下胰岛素输注（CSII）：可选用短效胰岛素或速效胰岛素类似物。将全日的总量分为基础量和餐前追加量两部分，两者的用量按 1∶1 的比例分配。将 24 小时划分为日间（07:00~21:00）和夜间（21:00~ 次日 07:00）两个阶段，日夜间基础量之比为 2∶1。餐前追加量按 3 餐平均分配，于每次餐前输注。在治疗过程中根据血糖或动态血糖监测结果进行基础率或餐前胰岛素剂量的动态调整。

3）胰岛素的剂量及其调整：胰岛素需要量婴儿偏小，年长儿偏大。新诊断的患儿，轻症患者胰岛素用量为每日 0.5~1.0U/kg；青春期前儿童一般为每日 0.75~1.0U/kg；青春期儿童每日用量通常 >1.0U/kg。

笔记

早餐前注射的胰岛素提供早餐和午餐后的胰岛素，晚餐前注射的胰岛素提供晚餐后及次日

晨的胰岛素。应根据用药日血糖或尿糖结果，调整次日的胰岛素用量，每 2~3 天调整剂量一次，直至尿糖不超过 ++；血糖、尿糖稳定后，在相当时期中可不用再调整。

4）胰岛素注射笔：胰岛素注射笔是普通注射器的改良，用喷嘴压力和极细针头推进胰岛素注入皮下，可减少皮肤损伤和注射精神压力。所用制剂为预混胰岛素，速效 / 短效胰岛素和长效 / 中效胰岛素的混合制剂，其成分和比例随笔芯的不同而不同。皮下注射部位应选择大腿、上臂和腹壁等处，按顺序轮番注射，1 个月内不要在同一部位注射 2 次，两针间距 2.0cm 左右，以防日久局部皮肤组织萎缩，影响疗效。注射部位参与运动时会加快胰岛素的作用，打球或跑步前不应在手臂和大腿注射，以免过快吸收引起低血糖。

5）胰岛素泵：胰岛素泵能模拟正常胰腺的胰岛素分泌模式，持续 24 小时向患者体内输入微量胰岛素，更利于血糖的控制。胰岛素泵一般使用短效胰岛素或速效胰岛素类似物，但胰岛素使用剂量低于一般治疗方案。

长期佩戴胰岛素泵的患儿，应注意注射局部的消毒和保持清洁，并定期更换部位，以防感染。

6）胰岛素长期治疗过程中的注意事项

A. 胰岛素过量：胰岛素过量可致 Somogyi 现象，是由于胰岛素过量，在午夜至凌晨时发生低血糖，在反调节激素作用下使血糖升高，清晨出现高血糖，即出现低血糖 - 高血糖反应。如未及时诊断，因日间血糖增高而盲目增加胰岛素用量，可形成恶性循环。故对于尿量增加，同时有低血糖出现或一日内血糖波动较大，胰岛素用量大于每日 1.5U/kg 者，应怀疑 Somogyi 现象，可测午夜后 1~3 时血糖以及时诊断。

B. 胰岛素不足：胰岛素不足可致清晨现象（dawn phenomenon）。因晚间胰岛素不足，在清晨 5~9 时呈现血糖和尿糖增高，可加大晚间注射剂量或将 NPH 注射时间稍往后移即可。持久的胰岛素用量不足可使患儿长期处于高血糖状态，症状不能完全消除，导致生长停滞、肝脾肿大、高血糖、高血脂，容易发生酮症酸中毒。

C. 胰岛素耐药：患儿在无酮症酸中毒的情况下，每日胰岛素用量 >2U/kg 仍不能使高血糖得到控制时，在排除 Somogyi 现象后称为胰岛素耐药。可换用更纯的基因重组胰岛素。

（3）运动治疗：运动时肌肉对胰岛素的敏感性增高，从而增强葡萄糖的利用，有利于血糖的控制。运动的种类和剧烈程度应根据年龄和运动能力进行安排，有人主张 1 型糖尿病的学龄儿童每天都应参加 1 小时以上的适当运动。运动时必须做好胰岛素用量和饮食调节，运动前减少胰岛素用量或加餐，固定每天的运动时间，避免发生运动后低血糖。

（4）宣教和管理：由于小儿糖尿病的病情不稳定，易于波动，且本病需要终生饮食控制和注射胰岛素，给患儿及其家庭带来种种精神烦恼。因此，医师、家长和患儿应密切配合。医务人员必须向患儿及家长详细介绍有关知识，帮助患儿树立信心，使其能坚持有规律的生活和治疗，同时加强管理制度，定期随访复查。出院后家长和患儿应遵守医师的安排，接受治疗。同时做好家庭记录，包括饮食、胰岛素注射次数和剂量、尿糖情况等。

（5）血糖监测：血糖监测包括家庭日常血糖监测和定期总体血糖监测。家庭日常血糖监测记录应包括血糖水平、胰岛素剂量、影响血糖控制的特殊事件（患病、聚会、运动、月经等）、低血糖事件及其严重程度，以及潜在的日常生活习惯改变等。血糖监测记录有助于分析治疗效果及引起低血糖的原因，利于指导胰岛素调整以降低血糖波动水平，也有助于防止糖尿病急性并发症酮症酸中毒以及低血糖的发生。定期总体血糖监测建议患者每 3~6 个月定期至医院进行糖化血红蛋白、肝肾功能等检查。

（6）预防并发症：积极预防微血管继发损害所造成的肾功能不全、视网膜和心肌等病变。

（罗小平）

笔记

参考文献

1. 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2006.

2. Mark A. Sperling. Pediatric Endocrinology. 3rd ed.Philadelphia:Saunders,2008.

3. Michael B. Ranke. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. Basel: Karger,2003.

4. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman,Hal B. Jenson,et al. Nelson Textbook of Pediatrics.18th ed.Philadelphia:Saunders,2007.

5. Charles G.D. Brook, Peter E. Clayton, Rosalind S. Brown. Clinical Pediatric Endocrinology. 5th ed.Massachusetts:Blackwell,2005.

6. Colin D. Rudolph. Rudolph's Pediatrics. 22 th ed.New York:McGraw-Hill,2011.

笔记

第十八章 儿童急救

第一节 儿童心肺复苏

心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)是指在心跳呼吸骤停的情况下所采取的一系列急救措施,其目的是使心脏、肺脏恢复正常功能,使生命得以维持。

【儿童心跳呼吸骤停的病因】

引起儿童心跳呼吸骤停的原因,一是疾病所致,二是意外伤害,包括呼吸衰竭、新生儿窒息、婴儿猝死综合征、外伤、败血症、神经系统疾病、溺死、中毒等。新生儿和婴儿死亡的主要原因是先天性畸形、早产的并发症和婴儿猝死症等;而意外伤害逐渐成为导致年长儿童死亡的主要原因。

1. 疾病状态下出现心跳呼吸骤停

(1)呼吸系统疾病急速进展:如严重哮喘、喉炎、重症肺炎、肺透明膜病等。与成人心跳呼吸骤停主要原因为原发性心脏疾病不同,儿童心跳骤停主要原因为进行性呼吸衰竭或休克,又称窒息性心跳停止(asphyxial arrest)。

(2)心血管系统的状态不稳定:如大量失血、严重心律失常、心肌炎、心肌病、心力衰竭等。

(3)神经系统疾病急剧恶化:如昏迷患者常无足够的呼吸驱动以保证正常的通气。

(4)某些临床诊疗操作:对于有高危因素的患儿,某些诊疗操作能加重或触发心跳呼吸骤停,包括:①气道的吸引:能引起低氧、肺泡萎陷及反射性心动过缓;②不适当的胸部物理治疗(如拍背、翻身、吸痰等):可使更多的分泌物溢出,阻塞气道,也可使患儿产生疲劳;③任何形式的呼吸支持(如人工呼吸机的应用)的撤离:患者必须从以前的人工呼吸转变为自主呼吸做功,如降低吸入氧浓度、撤离 CPAP 或机械通气、拔除气管插管等;④安有人工气道的患儿气管插管发生堵塞或脱开;⑤镇静剂的应用:如麻醉剂(包括外科手术麻醉剂的使用)、镇静药和止咳药的应用所致的呼吸抑制;⑥各种操作:如腰椎穿刺、心包穿刺、鼻胃管的放置、气管插管、心血管介入治疗操作等;⑦高危婴儿喂养时由于吞咽 - 呼吸的不协调,也可引起心跳呼吸骤停。应特别注意循环的失代偿表现,包括外周循环不良、心动过缓、呼吸形式的改变或呼吸暂停、发绀、对刺激的反应性下降等。有上述表现时应尽可能停止相关的操作,并给予生命支持。

2. 意外伤害 如外伤、车祸、溺水、触电、雷击、烧伤、误服药品或毒品,甚至自杀等,应在乘车儿童安全座椅的使用、儿童安全知识、珍爱生命等方面进行必要的教育,防止意外的发生。

【儿童心跳呼吸骤停的诊断】

临床表现为突然昏迷,部分有一过性抽搐、呼吸停止、面色灰暗或发绀、瞳孔散大和对光反射消失、大动脉(颈动脉、股动脉、肱动脉)搏动消失、听诊心音消失、如做心电图检查可见等电位线、电机械分离或心室颤动等。

心跳呼吸骤停的诊断并不困难。一般患儿突然昏迷及大血管搏动消失即可诊断;但在紧急情况下,触诊不确定有无大血管搏动亦可拟诊(10 秒),而不必反复触摸脉搏或听心音,以免延误抢救时机。

【儿童生存链】

为获得心跳呼吸骤停后最佳的生存率和生命质量,儿童生存链(pediatric chain of survival)包括 5 个环节:防止心跳呼吸骤停、尽早进行心肺复苏、迅速启动急救医疗服务系统、快速高级生命支持、综合的心脏骤停后治疗。

笔记

1. 儿童基本生命支持(pediatric basic life support,PBLS) PBLS包括儿童生存链中的前3个环节,即防止心跳呼吸骤停、尽早进行心肺复苏、迅速启动急救医疗服务系统。任何一个受过训练的医务人员或非医务人员都可以实施BLS,BLS是自主循环恢复(return of spontaneous circulation,ROSC)、挽救心跳呼吸骤停患者生命的基础。当心跳呼吸停止或怀疑停止时,应尽早进行CPR,同时启动急救医疗服务系统(emergency medical services,EMS),迅速将患儿送到能进行高级生命支持的医疗机构。

2. 儿童高级生命支持(pediatric advanced life support,PALS) PALS为心肺复苏的第二阶段,有经验的医护人员参与此时的抢救工作,并且常有明确的分工,协调处理呼吸、胸外心脏按压、辅助药物应用、输液、电除颤、监护及必要的记录。ALS的重点是最大限度地改善预后,包括在不导致胸外按压明显中断和电除颤延迟的情况下,建立血管通路、使用药物、电除颤、气管插管等。儿童心跳呼吸骤停后对人工通气或用氧有反应,或需要高级生命支持的时间 <5 分钟,复苏成功后神经系统正常的可能性较大。

3. 综合的心脏骤停后治疗(integrated post-cardiac arrest care) 主要针对ROSC后的治疗和护理。包括优化心肺等重要器官的血流灌注、转运患者至具有心肺复苏系统治疗能力的医院或重症监护中心、确定诱发心跳呼吸骤停的原因和防止复发、控制体温以利于生存和神经系统康复、优化机械通气和减少肺损伤、器官功能支持和降低多器官衰竭的风险、提供必要的复苏后康复训练等。综合的心脏骤停后治疗需要多学科联合,对提高心跳呼吸骤停患者的生存率和生活质量非常重要。

【心跳呼吸骤停的处理】

对于心跳呼吸骤停,现场抢救(first aid)十分必要,应争分夺秒地进行。强调黄金4分钟,即在4分钟内进行BLS,并在8分钟内进行ALS。

1. 迅速评估和启动急救医疗服务系统 包括迅速评估环境对抢救者和患儿是否安全、评估患儿的反应性和呼吸(5~10秒之内作出判断)、检查大血管搏动(婴儿触摸肱动脉、儿童触摸颈动脉或股动脉,10秒之内作出判断),迅速决定是否需要CPR。

2. 迅速实施CPR 迅速和有效地CPR对于自主循环恢复(ROSC)和避免复苏后神经系统后遗症至关重要。婴儿和儿童CPR程序为C-A-B方法,即胸外按压(chest compressions/circulation,C)、开放气道(airway,A)和建立呼吸(breathing/ventilations,B);对于新生儿,心脏骤停主要为呼吸因素所致(已明确为心脏原因者除外),其CPR程序为A-B-C方法(详见第七章第四节)。

(1)胸外按压(chest compressions/circulation,C):当发现患儿无反应、没有自主呼吸或只有无效的喘息样呼吸时,应立即实施胸外按压,其目的是建立人工循环。

胸外按压方法:为达到最佳胸外按压效果,应将患儿放置于硬板上。对于新生儿或婴儿,单人使用双指按压法:将两手指置于乳头连线下方按压胸骨(图18-1);或使用双手环抱拇指按压法:将两手掌及四手指托住两侧背部,双手大拇指按压胸骨下1/3处(图18-2)。对于儿童,可用



图18-1 双指按压法(用于新生儿和小婴儿)

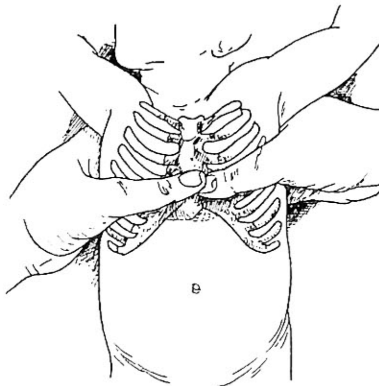


图18-2 双手环抱拇指按压法(用于新生儿和小婴儿)

笔记

单手或双手按压胸骨下半部；单手胸外按压时，可用一只手固定患儿头部，以便通气；另一手的手掌根部置于胸骨下半段，手掌根的长轴与胸骨的长轴一致(图 18-3)；双手胸外按压时，将一手掌根部重叠放在另一手背上，十指相扣，使下面手的手指抬起，手掌根部垂直按压胸骨下半部(图 18-4)。注意不要按压到剑突和肋骨。按压深度至少为胸部前后径的 1/3(婴儿大约为 4cm、儿童大约为 5cm)。按压频率至少为 100 次 / 分，每一次按压后让胸廓充分回弹以保障心脏血流的充盈。应保持胸外按压的连续性，尽量减少胸外按压的中断(<10 秒)。



图 18-3　单手按压法(用于儿童)

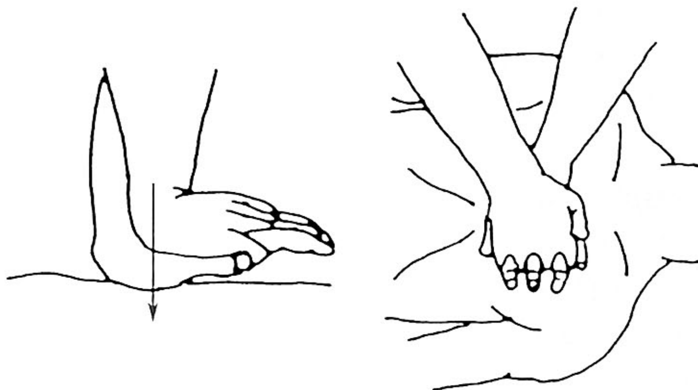


图 18-4　双手按压法(用于儿童和成人)

(2) 开放气道(airway，A)：儿童，尤其是低龄儿童主要为窒息性心脏骤停，因此，开放气道(A)和实施有效的人工通气(B)是儿童心肺复苏成功的关键措施之一。首先应清理口、咽、鼻分泌物、异物或呕吐物，必要时进行口、鼻等上气道吸引；开放气道多采取仰头抬颏法(head tilt-chin lift maneuver)：用一只手的小鱼际(手掌外侧缘)部位置于患儿前额，另一只手的示指、中指置于下颏将下颌骨上提，使下颌角与耳垂的连线和地面垂直；注意手指不要压颏下软组织，以免阻塞气道(图 18-5)；疑有颈椎损伤者可使用托颌法(jaw thrust)：将双手放置在患儿头部两侧，握住下颌角向上托下颌，使头部后仰程度为下颌角与耳垂连线和地面成 60°(儿童)或 30°(婴儿)(图 18-6)；若托颌法不能使气道通畅，应使用仰头抬颏法开放气道。

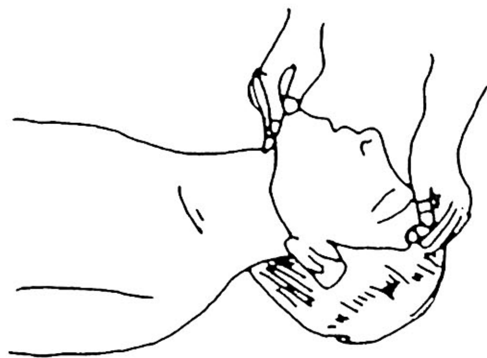


图 18-5　仰头抬颏法开放气道

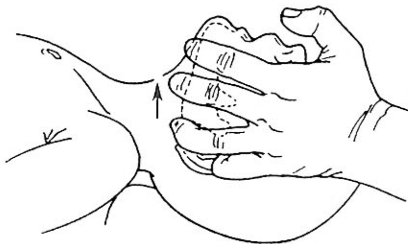


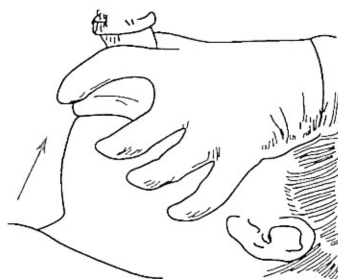
图 18-6　托颌法开放气道

(3) 建立呼吸(breathing，B)

1) 口对口人工呼吸：此法适合于现场急救。操作者先深吸一口气，如患儿是 1 岁以下婴儿，可将嘴覆盖口和鼻；如果是较大的婴儿或儿童，用口对口封住，拇指和示指紧捏住患儿的鼻子，保持其头后倾；将气吹入，同时可见患儿的胸廓抬起。停止吹气后，放开鼻孔，使患儿自然呼气，排出肺内气体。应避免过度通气。

口对口人工呼吸即使操作正确，吸入氧浓度也较低(<18%)；操作时间过长时术者易疲劳，也有感染疾病的潜在可能，如条件允许，或医院内的急救，应尽快采取如下辅助呼吸的方法。

2）球囊 - 面罩通气（bag-mask ventilation）：如果只需短期通气，球囊 - 面罩通气与气管插管一样有效，且相对更安全。常用的气囊通气装置为自膨胀气囊（婴儿和低龄儿童容积至少为 450~500ml，年长儿童容积为 1000ml），可输入空气或氧气，在氧气流量为 10L/min 时，递送的氧浓度为 30%~80%。配有贮氧装置的气囊可以提供 60%~95% 高浓度氧气，氧气流量应维持在 10~15L/min。气囊常配有压力限制活瓣装置，压力水平在 35~40cmH_2O。面罩应紧密盖在面部，覆盖住患儿口鼻，并托颌保证气道通畅。可采取“EC”钳方式进行球囊 - 面罩通气：中指、无名指、小指呈“E”字形向面罩方向托颌，拇指和示指呈“C”字形将面罩紧紧扣在面部（图 18-7）。在上述操作时应观察患儿的胸廓起伏以了解辅助通气的效果；如无有效通气（表现为胸廓抬动不明显），应考虑是否仍存在气道梗阻（如气管异物未排出等）。


图 18-7 “EC”钳方式的面罩通气

3）胸外按压与人工呼吸的协调：单人复苏婴儿和儿童时，在胸外按压 30 次和开放气道后，立即给予 2 次有效的人工呼吸，即胸外按压和人工呼吸比为 30 : 2；若为双人复苏则为 15 : 2。若高级气道建立后，胸外按压与人工呼吸不再进行协调，胸外按压以不少于 100 次 / 分的频率不间断地进行；呼吸频率为 8~10 次 / 分（即每 6~8 秒给予 1 次呼吸），注意避免过度通气。如果有 2 个或更多的救助者，可每 2 分钟交换操作，以防止实施胸外按压者疲劳，导致胸外按压质量及效率降低。

（4）除颤（defibrillation，D）：在能够获取自动体外除颤器（automated external defibrillator，AED）或手动除颤仪的条件下进行。医院外发生、且未被目击的心脏骤停先给予 5 个周期的 CPR（约 2 分钟），然后使用 AED 除颤；若目击突发性心脏骤停，或心电监护有室颤或无脉性室性心动过速时，应尽早除颤。1~8 岁儿童使用儿科剂量衰减型 AED；婴儿应首选手动型除颤仪，次选儿科剂量衰减型 AED，也可以使用不带儿科剂量衰减器的 AED。初始除颤能量用 2J/kg，若需要第 2 次除颤，则电击能量至少升至 4J/kg，但不超过 10J/kg。除颤后应立即恢复 CPR，尽可能缩短电击前后的胸外按压中断时间（<10 秒）。2 分钟后重新评估心跳节律。

3. 迅速启动急救医疗服务系统 如果有 2 人参与急救，则一人在实施 CPR 的同时，另一人迅速启动急救医疗服务系统（EMS），如电话联系“120”或附近医院的急救电话和获取 AED 或手动除颤仪。如果只有一人实施 CPR，则在实施 5 个循环的 CPR（30 : 2 的胸外按压和人工呼吸）后，联络 EMS 和获取 AED 或手动除颤仪；并尽快恢复 CPR，直至急救医务人员抵达或患儿开始自主呼吸（ROSC）。

4. 高级生命支持（ALS） ALS 是在 BLS 基础上及时转运到有条件的医疗急救中心，建立血管通路、应用药物、放置气管、电除颤、心电监护、对症处理复苏之后的症状等，以最大限度地改善预后。有效的 ALS 依赖于前期高质量的 CPR，尤其是正确的胸外按压（“C”步骤）；对于以窒息性心跳骤停最为常见的儿童 CRP 而言，有效通气（“B”步骤）同样至关重要。条件允许时（如在医院内、医疗团队参与、有急救设备等），BLS 和 ALS 应同时进行；如一人实施胸外按压，一人进行通气（包括建立高级气道），其他人准备除颤仪、心电监护、建立输液通道、准备急救药物和计算药物剂量等。

（1）高级气道通气：高级气道通气（advanced airway ventilation）包括放置口咽或鼻咽气道、喉面罩通气道、气管插管、食管 - 气管联合导气管等。

1）口咽气道（oropharyngeal airways）和鼻咽气道（nasopharyngeal airways）：能够避开舌头和软腭，有助于维持气道开放；前者适用于没有咽反射者，后者适用于有咽反射者；宜注意导管的大小与放置的长度。

2）喉面罩通气道（laryngeal mask airway，LMA）：用于球囊 - 面罩通气不成功，又未进行气管

笔记

插管者。与年长儿童和成人相比，年幼儿童 LMA 置入相关的并发症发生率较高。

3）气管插管：当需要持久通气时，或面罩吸氧不能提供足够通气时，就需要用气管内插管代替面罩吸氧。无囊气管导管（uncuffed endotracheal tube，UETT）和有囊气管导管（cuffed endotracheal tube，CETT）均可用于婴儿和儿童。气管导管内径大小可根据患儿年龄选择。若用 UETT，导管内径：<1 岁 3.5mm，1~2 岁 4mm，>2 岁可用公式进行估算：[4+（年龄 /4）]mm；若用 CETT，导管内径：<1 岁 3mm，1~2 岁 3.5mm，>2 岁可用公式进行估算：[3.5+（年龄 /4）]mm。插管后可继续进行皮囊加压通气，或连接人工呼吸机进行机械通气。

4）食管 - 气管联合导气管（esophageal-tracheal combitube，ETC）：为双腔导管，一个腔是盲端，用作食管堵塞气道；另一个腔远端开放，作为标准的气管导管。ETC 用于没有反应、没有咽反射的患者；可在自然体位插管，可盲插，插入迅速，可作为气管导管插管失败的解救措施之一。

（2）供氧：自主循环尚未恢复前，推荐使用 100% 纯氧；ROSC 后，动态检测动脉血氧饱和度，应逐步调整供氧，以保证动脉血氧饱和度≥94%。

（3）建立与维持输液通路：建立血管通路是使用药物、补充液体和获取血液标本之必需。中心静脉通路具有许多优点，但由于建立中心静脉通路耗时较多，因此周围静脉通路常为首选；必要时可同时建立周围静脉和中心静脉通路。静脉通路不能迅速建立（>90 秒）时，应建立骨内通路（IO）。骨内通路适用于任何年龄，是一种安全、可靠，并能快速建立的给药途径。如果静脉通路和骨内通路均未能及时建立，利多卡因、肾上腺素、阿托品、纳洛酮等脂溶性药物可经气管通路（ET）给药；气管内途径给药的药物最佳剂量尚未确定，一般利多卡因和纳洛酮的剂量为静脉用药剂量的 2~3 倍，肾上腺素的剂量为静脉用药剂量的 10 倍；如果在 CPR 过程中气管内给药，可短暂停止胸外按压后注入药物，用至少 5ml 的生理盐水冲洗气道，然后立即给予连续 5 次的正压通气。

（4）药物治疗：药物治疗的主要作用包括抗心律失常、纠正休克、纠正电解质和酸碱失衡、维持心排血量和复苏后稳定等，有条件应尽快给予。常用急救药物有：

1）肾上腺素：儿科患者最常见的心律失常是心脏停搏和心动过缓，肾上腺素有正性肌力和正性频率作用，能升高主动脉舒张压和冠状动脉灌注压。IV 或 IO 给药剂量为 0.01mg/kg，（1∶10 000 溶液 0.1ml/kg），最大剂量为 1mg；ET 给药剂量为 0.1mg/kg，最大剂量为 2.5mg；必要时间隔 3~5 分钟重复 1 次，注意不能与碱性液体于同一管道输注。

2）碳酸氢钠：由于心脏骤停后出现的酸中毒多为呼吸性酸中毒合并高乳酸性代谢性酸中毒，因此不主张常规给予碳酸氢钠。心脏骤停或严重休克时，血气分析可能无法准确反映机体酸中毒的程度，碳酸氢钠过量使用可影响组织内氧的输送，引起低血钾、低血钙和高钠血症，降低室颤阈值和导致心肌功能不全。在抢救中毒、高血钾所致的心脏骤停，以及较长时间心脏骤停时，需要使用碳酸氢钠；首次剂量为 1mmol/kg，IV 或 IO 缓慢注入。当自主循环建立及抗休克液体输入后，碳酸氢钠的用量可依血气分析的结果而定。

3）阿托品：阿托品可提高心率，改善心动过缓，传统上作为心室停搏或心动过缓、无脉心电活动（PEA）时的常规治疗药物。IV 或 IO 剂量为 0.02mg/kg，ET 剂量为 0.04~0.06mg/kg，间隔 5 分钟可重复使用。最小剂量为 0.1mg，单次最大剂量为 0.5mg；抢救有机磷农药中毒时需要更高剂量的阿托品。但有证据显示，PEA 或心室停搏时使用阿托品没有治疗效果，目前已不再推荐阿托品作为心肺复苏的常规治疗药物。

4）葡萄糖：高血糖和低血糖均可导致脑损伤，因此危重患儿应床旁监测血糖浓度。儿童糖原储备有限，当机体能量需要增加时，可导致低血糖；应给予葡萄糖，0.5~1.0g/kg，IV 或 IO 给药；新生儿用 10% 葡萄糖 5~10ml/kg，婴儿和儿童用 25% 葡萄糖 2~4ml/kg，青少年用 50% 葡萄糖 1~2ml/kg。CPR 后常出现应激性、一过性高血糖；CPR 期间宜用无糖液，血糖高于 10mmol/L 即要控制，CPR 后伴高血糖的患儿预后差。

笔记

5）钙剂：儿童 CPR 不常规应用钙剂；只有在已证实的低钙血症、钙拮抗剂过量、高镁血症或高钾血症时才给予钙剂。剂量：10% 葡萄糖酸钙 100~200mg/kg（1~2ml/kg）或 10% 氯化钙 20mg/kg（0.2ml/kg），单次最大剂量为 2g。

6）纳洛酮：用于阿片类药物过量。剂量：<5 岁或体重≤20kg 者为 0.1mg/kg，≥5 岁或体重≥20kg 者为 2mg，IV 或 IO 或 ET 给药。

7）腺苷：抑制窦房结和房室结活性，是终止有症状性室上性心动过速的有效药物。首剂 0.1mg/kg（最大剂量 6mg），快速推注，重复剂量 0.2mg/kg（最大剂量 12mg）；随后快速滴注生理盐水，以促进药物输送到中央循环（利用中心静脉通路输入效果最佳）。应在心电监护下用药。腺苷不得用于预激综合征（W-P-W 综合征）和非规则宽 QRS 波群心动过速（QRS 波时限 >0.09 秒），因为它会导致心律变成室颤。

8）胺碘酮：用于多种心律失常，尤其是室性心动过速；对于室颤，经 CPR、2~3 次电除颤、注射肾上腺素无效，可使用胺碘酮。剂量为 5mg/kg，IV 或 IO 给药，可重复给药 2 次至总剂量达 15mg/kg，单次最大剂量为 300mg。用药时应检测心电图和血压，心跳停止时可快速负荷；若已出现灌注心律，给药要慢（20~60 分钟）；慎与其他延长 QT 间期的药物合用。

9）利多卡因：用于复发性室性心动过速、室颤和频发性室性期外收缩（治疗难治性室颤疗效不如胺碘酮，但无胺碘酮时或胺碘酮无效时可选用利多卡因）。IV 或 IO 负荷剂量为 1mg/kg，维持剂量为 20~50μg/（kg·min）。

（5）其他治疗：对复苏后患儿出现的低血压、心律失常、颅内高压等应分别给予预防及处理。

第二节 急性呼吸衰竭

呼吸衰竭（respiratory failure）是指由各种原因导致的中枢性和（或）外周性的呼吸生理功能障碍，使动脉血氧分压降低和（或）二氧化碳分压增加，患儿有呼吸困难（窘迫）的表现，如呼吸音降低或消失、吸气时有辅助呼吸肌参与，出现吸气性凹陷，以及意识状态的改变。儿童呼吸衰竭多为急性呼吸衰竭，是儿科重要的危重病，是导致儿童心跳呼吸骤停的主要原因，具有较高的死亡率。

呼吸衰竭常以血气分析指标来判断，低氧性呼吸衰竭（hypoxemic respiratory failure）可定义为：在排除发绀性心脏病的前提下，患儿在吸入氧浓度（FiO_2）>60% 时，动脉氧分压 <60mmHg；高碳酸血症性呼吸衰竭（hypercapnia respiratory failure）定义为：急性期 $PaCO_2$>50mmHg。根据上述结果，传统上呼吸衰竭分为两型，Ⅰ型呼吸衰竭：缺氧而无二氧化碳潴留（PaO_2<60mmHg，$PaCO_2$ 降低或正常）；Ⅱ型呼吸衰竭：缺氧伴 CO_2 潴留（PaO_2<60mmHg，$PaCO_2$>50mmHg）。

【病因和病理生理】

呼吸衰竭主要病理生理是呼吸系统不能有效地在空气 - 血液间进行氧和二氧化碳的气体交换，包括通气不足、弥散障碍、肺内分流、通气 - 血流（V/Q）比例失调 4 个方面，导致低氧血症和高碳酸血症。

根据年龄，常见的引起呼吸障碍的原发疾病有：

1. 新生儿（详见第七章第八节）

2. 2 岁以下儿童

（1）支气管肺炎；

（2）哮喘持续状态；

（3）喉炎；

（4）先天性心脏病；

（5）气道异物吸入；

笔记

（6）先天性气道畸形（气管蹼、囊肿、大叶肺气肿等）；

（7）较大腺样体或扁桃体所致的鼻咽梗阻。

3. 2 岁以上儿童

（1）哮喘持续状态；

（2）多发性神经根炎；

（3）中毒；

（4）溺水；

（5）脑炎；

（6）损伤。

根据引起呼吸衰竭的原发病因不同可以分为：①肺部疾病：包括气道、肺泡、肺循环等病变，如重症支气管肺炎、哮喘持续状态、气胸等。临床上以低氧血症为主，患儿常有呼吸困难、呼吸做功增加。②呼吸泵功能障碍：中枢神经系统和呼吸肌类似于驱动呼吸发生的呼吸泵，中枢神经系统疾病、神经肌肉疾病或肌肉功能障碍时，可导致通气不足、肺泡通气量减少和高碳酸血症；低氧血症在呼吸泵衰竭时也可出现，可通过给氧和正压通气纠正。

【临床表现】

1. 原发疾病的临床表现　如肺炎、脑炎等症状和体征。

2. 呼吸衰竭的早期表现　在严重肺部疾病呼吸衰竭将要发生前，患儿常有明显的呼吸窘迫表现，如呼吸频率增加、过度使用辅助呼吸肌参与呼吸、鼻翼扇动等；由于儿童的胸廓顺应性好，吸气性凹陷特别明显。在新生儿及较小的婴儿，由于存在呼气时将会厌关闭以增加呼气末正压的保护机制，可在呼气时出现呻吟。由于呼吸泵衰竭所致的呼吸衰竭在早期无明显的呼吸窘迫表现，在临床上相对不易发现。例如患儿有神经肌肉性疾病，可引起肺泡通气不足，而此时的吸气性凹陷并不出现，只有从呼吸浅表或呼吸频率异常减慢等线索中发现。

3. 重要脏器的功能异常　儿童呼吸衰竭，除原发疾病，如肺炎、脑炎等症状和体征外，低氧、高碳酸血症、酸中毒等足以导致重要脏器的功能异常，包括：

（1）心血管系统：中等程度的低氧和高碳酸血症可引起心率和心排血量的增加，而严重低氧血症可致心排血量降低。中等程度的低氧血症可使心律失常的机会增加。低氧和高碳酸血症可引起肺血管阻力增加。

（2）呼吸系统：在外周和中枢化学感受器正常状态下，呼吸衰竭时患儿的每分通气量增加；随气道阻塞程度的加重，辅助呼吸肌常参与呼吸运动。急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）是急性呼吸衰竭中较为严重的典型病症。由于严重的肺损伤而影响肺的气体交换、肺顺应性降低、胸部 X 线片显示肺弥漫性浸润。儿童 ARDS 的常见触发因素有严重的窒息、休克、脓毒症、心脏外科手术后并发症、肺的化学损伤、血液系统恶性肿瘤、重症肺炎，尤其是重症病毒性肺炎，如流感、副流感、禽流感等。

（3）中枢神经系统：因低氧和高碳酸血症，可出现头痛、神志模糊、嗜睡、激惹和焦虑等。

（4）肾脏：呼吸衰竭可导致钠、水排出减少。

（5）血液系统：慢性呼吸衰竭可引起红细胞增多，由于血二氧化碳分压增加、氧离曲线右移，使红细胞携带的氧在外周更易释放。

（6）代谢：由于无氧代谢，乳酸产生增加，使血 pH 明显降低。

【急性呼吸衰竭的诊断和评估】

1. 根据临床表现进行诊断和评估　动脉血气分析指标是诊断和评估急性呼吸衰竭的常规方法，但临床症状和体征对诊断和病情判断十分重要。儿童的呼吸系统代偿能力有限，故早期认识呼吸衰竭很重要；应尽可能预测呼吸衰竭的发生，避免气体交换障碍的发生。当怀疑有呼吸衰竭时，应快速评估患儿的通气状态，包括呼吸运动是否存在及强弱程度、呼吸频率、呼吸运

笔记

动幅度、是否存在发绀及上呼吸道梗阻。此外，在低氧及高碳酸血症时，患儿常有意识状态的改变，如少哭、少动、意识模糊与激惹交替等。

当患儿出现明显的呼吸困难且影响到重要脏器的功能，尤其是出现呼吸暂停时，往往提示为严重的呼吸衰竭。在处理已出现的呼吸衰竭伴低氧时，不必等待患儿只吸空气（21% O_2）状态下的血气分析值，应立即纠正低氧血症，再针对引起呼吸衰竭的原发病进行诊断和治疗。

2. 对肺气体交换障碍程度的评估 血液气体分析在呼吸衰竭的评估中有重要地位。将吸入氧浓度（FiO_2）>60% 时，动脉氧分压 <60mmHg 和（或）急性期 $PaCO_2$>50mmHg 作为呼吸衰竭的诊断标准，是较客观可操作的指标，可反映通气和氧合状态。但 PaO_2 也受心脏右向左分流的影响，$PaCO_2$ 在慢性碱中毒时可代偿性增加，而这些情况本身并非呼吸系统的问题，在这些情况下，单凭血气分析指标不能诊断为呼吸衰竭。对于呼吸衰竭患儿在用氧情况下，单凭动脉血氧分压（PaO_2）不能反映低氧程度和肺部病变的进展或好转，此时应采用包含吸入氧浓度因素的评估指标，如肺泡 - 动脉氧分压差（A-aDO_2）。在评估氧合状态时应同时考虑血氧分压与给氧的浓度，此时采用 A-aDO_2 能对呼吸衰竭的严重程度及变化作出定量的判断。A-aDO_2=（713mmHg × FiO_2）–［（$PaCO_2$ /0.8）+ PaO_2］。该指标的基本原理是：肺弥散功能正常时，肺泡氧分压（通过肺泡气体方程式计算：PAO_2=713mmHg × FiO_2–$PaCO_2$ /0.8）与动脉血氧分压（PaO_2）的差值很小（<10mmHg）；当肺部疾病严重而影响气体弥散或存在肺内或肺外（心脏水平）分流时，肺泡氧分压与动脉血氧分压差值增大，差值越大，疾病程度越重。该指标可用于动态评估。在临床上也常用 PaO_2/FiO_2 作为呼吸衰竭严重程度的评估指标，其意义与（A-aDO_2）类似，且不需要计算 P_AO_2，便于应用。该比值越小，肺部疾病越重。临床上将 PaO_2/FiO_2<300 诊断为急性肺损伤，PaO_2/FiO_2<200 诊断为急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。动脉血 $PaCO_2$ 水平直接反映了肺泡通气量的变化，它一般不受吸入氧浓度的影响，$PaCO_2$ 的显著增高往往是需要机械辅助通气的指征。血 pH 往往结合 $PaCO_2$ 水平分析，判断是代谢性还是呼吸性酸碱平衡紊乱，这在呼吸衰竭的临床评估中也十分重要。

【治疗】

呼吸衰竭的治疗目标是恢复正常的气体交换，同时使并发症减少到最小程度。

1. 一般治疗 包括将患儿置于舒适的体位，如俯卧位对需要呼吸支持患儿的通气及预后更为有利。胸部物理治疗，如给予翻身、拍背、吸痰等，使气道保持通畅，减少呼吸道阻力和呼吸做功，是呼吸衰竭治疗的辅助措施。适当的营养支持、合理的液体平衡对原发病恢复、气道分泌物排出和保证呼吸肌正常做功有重要意义。

2. 原发疾病的治疗 应尽快治疗诱发呼吸衰竭的原发疾病，如先天性心脏病心力衰竭肺水肿所致呼吸功能不全，应采用强心剂和利尿剂；对于哮喘持续状态，应用抗炎、解除气道痉挛等措施；对于肺部感染，选用合理的抗感染治疗等。

3. 氧疗与呼吸支持

（1）无创性通气支持：低氧血症较高碳酸血症的危害更大，而用氧相对比较安全，故在呼吸衰竭早期应给予吸氧；并可在启动辅助机械通气前，尝试使用无创性通气支持方法。单纯供氧常用鼻导管、普通面罩和非再吸面罩（non-rebreather face mask）方法，供氧分别高达 4L、10L 和 15L；供氧和无创性气道内正压支持：新生儿和体重 <8kg 的患儿可采取鼻 CPAP（经鼻持续气道内正压通气），年长儿或体重 >8kg 的患儿可采取 BiPAP（双水平气道内正压通气）。

（2）人工机械通气：尽管吸氧可能纠正低氧，严重的呼吸衰竭常常需要机械通气。目前，机械通气已成为呼吸衰竭治疗的主要手段。机械通气的适应证常根据患儿有持续或进行性的气体交换障碍、呼吸暂停，以及呼吸衰竭严重影响其他脏器功能等考虑。

笔记

4. 特殊的呼吸支持 对重症呼吸衰竭，在常规呼吸支持无效的情况下，可给予特殊的呼吸

或生命支持，包括：

（1）体外膜氧合（ECMO）：ECMO的原理是通过插管，将非氧合血引出体外，通过膜氧合器进行氧合，再进入患者循环，起到人工肺的作用。ECMO在新生儿和小婴儿常规机械呼吸无效、危及生命的难治性呼吸衰竭并预计短时间能够解决问题时使用。对于非新生儿，ECMO与常规机械通气的优势尚不明确。

（2）液体通气：全氟化碳液体对氧和二氧化碳高度溶解，对气流的阻力很低，能显著降低表面张力。以全氟化碳液体进行气体交换或部分液体通气（全氟化碳液体仅补充功能残气量，潮气量以常规呼吸机提供）能增加肺顺应性、改善氧合、降低二氧化碳分压及增加pH。

（3）高频通气：高频通气越来越多地被用于急性呼吸衰竭。ARDS应用高频通气时通常将平均气道压较常频呼吸机提高，可提高氧合，且心排血量不受影响，气漏发生率也未增加。在某些情况下（如支气管胸膜瘘），高频通气效果明显优于常规呼吸机。

（4）吸入NO：可选择性扩张肺血管，降低肺血管阻力，改善氧合。

（5）吸入氦气：有助于改善气道异常所致的呼吸衰竭，如急性喉炎。

（6）肺泡表面活性物质：经气管插管注入肺泡表面活性物质，有助于ARDS患儿改善氧合和提高生存率。

第三节　儿童急性中毒

某些物质接触人体或进入体内后，与体液和组织相互作用，破坏机体正常的生理功能，引起暂时或永久性的病理状态或死亡，这一过程称为中毒。儿童急性中毒（acute poisoning）多发生在婴幼儿至学龄前期，是儿科急诊的常见疾病之一。婴幼儿时期常发生误服药物中毒，而学龄前期主要为有毒物质中毒。儿童的中毒与周围环境密切相关，常为急性中毒。儿童接触的各个方面，如食物、环境中的有毒动、植物，工、农业的化学药品，医疗药物，生活中使用的消毒防腐剂、杀虫剂和去污剂等，都可能发生中毒或意外事故。造成儿童中毒的原因主要是由于年幼无知，缺乏生活经验，不能辨别有毒或无毒。婴儿时期往往拿到东西就放入口中，使接触毒物的机会增多。因此，儿童中毒的诊断和急救工作显得十分重要。

【中毒的途径】

1. 消化道吸收　为最常见的中毒形式，可高达90%以上。毒物进入消化道后可经口腔黏膜、胃、小肠、结肠和直肠吸收，但小肠是主要吸收部位。常见的原因有食物中毒、药物误服、灭鼠或杀虫剂中毒、有毒动植物中毒、灌肠时药物剂量过量等。

2. 皮肤接触　儿童皮肤较薄，脂溶性毒物易于吸收；毒物也可经毛孔到达毛囊，通过皮脂腺、汗腺吸收。常见有接触穿着有农药污染的衣服、蜂刺、虫咬、动物咬伤等。

3. 呼吸道吸入　多见于气态或挥发性毒物的吸入。由于肺泡表面积大、毛细血管丰富，进入的毒物易迅速吸收，这是气体中毒的特点。常见有一氧化碳中毒、有机磷吸入中毒等。

4. 注射吸收　多为误注药物。如毒物或过量药物直接注入静脉，被机体吸收的速度最快。

5. 经创伤口、创伤面吸收　如大面积创伤而用药不当，可经创面或创口吸收中毒。

【中毒机制】

因毒物种类难以统计，很难了解所有毒物的中毒机制，常见的中毒机制包括：

1. 干扰酶系统　许多毒物或代谢产物是通过抑制酶的活性而产生毒性作用。如有机磷农药抑制胆碱酯酶、氰化物抑制细胞色素氧化酶等。

2. 抑制血红蛋白的携氧功能　如一氧化碳中毒，使氧合血红蛋白形成碳氧血红蛋白，亚硝酸盐中毒形成高铁血红蛋白，使携氧功能丧失，造成机体缺氧。

3. 直接化学性损伤　如强酸、强碱化学物质误服。

笔记

4. 作用于核酸 如烷化剂氮芥和环磷酰胺，使DNA烷化，形成交叉连接，影响其功能。

5. 变态反应 由抗原抗体作用在体内激发各种异常的免疫反应。

6. 麻醉作用 部分强亲脂性毒物，如苯、汽油、煤油等有机溶剂、吸入性麻醉药，可通过血脑屏障蓄积于脑细胞膜而抑制脑细胞的功能。

7. 干扰细胞膜或细胞器的生理功能 如河豚毒素和一些重金属等可破坏细胞膜、细胞器，干扰细胞膜的离子运动、膜兴奋性和能量代谢而产生毒性作用。

8. 其他。

【毒物在人体内的分布与排泄】

1. 毒物的分布 主要在体液和组织中，影响分布的因素有毒物与血浆蛋白的结合力、毒物与组织的亲和力等。

2. 毒物的排泄 可经肾、胆道或肠道排泄；部分毒物在肠内可被再吸收形成肠肝循环，导致从体内延缓排泄。其他排泄途径有经汗腺、唾液腺、乳汁排至体外；有害气体则经肺排出。

【中毒的诊断】

1. 病史 包括发病经过、病前饮食内容、生活情况、活动范围、家长职业、环境中有无有毒物品和药品、经常接触哪些人、同伴儿童是否同时患病等。在急性中毒的诊断中，家长或年长患儿如能告知中毒经过，则诊断较为容易。否则，由于中毒种类多，加上儿童，尤其是婴幼儿不会陈述病情，诊断较为困难。

临床症状与体征常无特异性，儿童急性中毒首发症状多为腹痛、腹泻、呕吐、惊厥或昏迷，严重者可出现多脏器功能衰竭。

2. 体格检查 要注意有重要诊断意义的中毒特征，如呼气、呕吐物是否有与某种物质相关的特殊气味，出汗情况，口唇、甲床是否发绀或呈樱红色，皮肤色泽、呼吸状态、瞳孔和心律失常等。同时还需检查衣服、皮肤及口袋中是否留有毒物，以提供诊断线索。

3. 毒源调查及检查 现场检查需注意患儿周围是否留有剩余毒物，如敞开的药瓶或散落的药片、可疑的食物等，尽可能保留患者饮食、用具以备鉴定。仔细查找吐出物、胃液或粪便中有无毒物残渣；若症状符合某种中毒而问不出中毒史时，可试用该种中毒的特效解毒药作为诊断性治疗。有条件时应采集患者的呕吐物、血、尿、便或可疑的含毒物品进行毒物鉴定，这是诊断中毒的最可靠方法。

【中毒的处理】

急性中毒的处理原则是立即治疗，否则会失去抢救的机会；在毒物性质未明时，按一般的中毒治疗原则抢救患儿，以排出体内的毒物为首要措施，尽快减少毒物对机体的损害；维持呼吸、循环等生命器官的功能；采取各种措施减少毒物的吸收，促进毒物的排泄。

1. 现场急救 使患儿稳定，呼吸道保持通畅、呼吸有效及循环良好是非常重要的。应监测患儿的血氧饱和度、心率和心电图，建立静脉输液通路，对呼吸抑制或气道阻塞的患儿应给予气管插管人工呼吸机，如明确是阿片类药物中毒所致的呼吸抑制，则可先用阿片类受体拮抗剂治疗，使呼吸恢复。

2. 毒物的清除 根据中毒的途径、毒物的种类及中毒时间采取相应的排毒方式。

（1）排出体内尚未吸收的毒物：大多数毒物经消化道或呼吸道很快被吸收，许多毒物可经皮肤吸收。一般来说，液体毒（药）物在误服后30分钟内被基本吸收，而固体毒（药）物在误服后1~2小时内被基本吸收，故迅速采取措施减少毒物吸收可使中毒程度显著减轻。

1）催吐：适用于年龄较大、神志清醒和合作的患儿。可用手指、筷子、压舌板刺激咽部引起反射性呕吐。有严重心脏病、食管静脉曲张、溃疡病、昏迷或惊厥、强酸或强碱中毒和汽油、煤油等中毒的患儿及6个月以下婴儿不能采用催吐。催吐一般在中毒后4~6小时内进行。由于儿童呕吐反射自我保护能力差，催吐易导致误吸以及胃食管穿孔，催吐应慎重。

笔记

2）洗胃：洗胃的目的是清洗出尚在胃内的毒(药)物，并可进行毒物鉴定。方法是经鼻或经口插入胃管后，用50ml注射器抽吸，直至洗出液清澈为止，首次抽出物送毒物鉴定。常用的洗胃液有：温水、鞣酸、1：10 000高锰酸钾、2%~5%碳酸氢钠、生理盐水或0.45%氯化钠溶液；洗胃禁忌的腐蚀性毒物中毒可用中和法，牛奶亦可起中和作用，同时可在胃内形成保护膜，减少刺激。可将活性炭加水，在洗胃后灌入或吞服，以迅速吸附毒物。对于摄入毒物时间在1小时以上者，有些毒物已进入肠内，则洗胃作用不大。

3）导泻：可在活性炭应用后进行，使活性炭-毒物复合物排出速度加快。常用的泻药有硫酸钠或硫酸镁，可口服或由胃管灌入。硫酸钠无硫酸镁所致高血镁所引起的副作用，用于导泻较为安全；中枢抑制药(如苯巴比妥)中毒时不宜使用硫酸镁导泻，以防加重中枢抑制。在较小的儿童，应注意导泻所致的脱水和电解质紊乱。

4）全肠灌洗：中毒时间稍久，毒物主要存留在小肠或大肠，需进行全肠灌洗；对于一些缓慢吸收的毒物，如铁中毒等较为有效。常用大量液体行高位连续灌洗(儿童约用1500~3000ml)，直至洗出液变清为止。洗肠液常用1%温盐水或清水，也可加入活性炭，应注意水、电解质平衡。对服腐蚀性毒物者或患儿极度虚弱时，禁忌导泻及全肠灌洗。

5）皮肤黏膜的毒物清除：接触中毒时应脱去衣服，用大量清水冲洗毒物接触部位，或用中和法，即用弱酸、弱碱中和强碱、强酸；如用清水冲洗酸、碱等毒物应至少10分钟。

6）对于吸入中毒，应将患儿移离现场，放置在通风良好、空气新鲜的环境，清理呼吸道分泌物，及时吸氧。

7）止血带的应用：注射或有毒动物咬伤所致的中毒，在肢体近心端加止血带，阻止毒物经静脉或淋巴管弥散。止血带应每10~30分钟放松1次。

(2)促进已吸收毒物的排出

1）利尿：大多数毒物进入机体后经由肾脏排泄，因此加强利尿是加速毒物排出的重要措施。静脉输注5%~10%葡萄糖溶液可以冲淡体内毒物浓度，增加尿量，促使排泄。病情较轻或没有静脉滴注条件时，可让其大量饮水。但如患者有脱水，应先纠正脱水。可应用利尿药，常用呋塞米1~2mg/kg静脉注射；20%甘露醇0.5~1g/kg，或25%山梨醇1~2g/kg静脉滴注。大量利尿时应注意适当补充钾盐。保证尿量每小时在6~9ml/kg。在利尿期间应监测尿排出量、液体入量、血清电解质等。当患儿苏醒、严重中毒症状减轻或血药浓度低于中毒水平时，则可停止利尿。

2）碱化或酸化尿液：毒物肾脏的清除率与尿量并不成比例，单独利尿并不意味着排泄增加。碱化尿液后，可使弱酸类毒物，如水杨酸和苯巴比妥清除率增加；酸化尿液后，可使弱碱类毒物排出增加，但该方法在临床上较少应用。常采用碳酸氢钠溶液1~2mmol/kg静脉滴注1~2小时，在此期间检查尿pH，滴注速度以维持尿pH 7.5~8.0为标准。乙酰唑胺同时有利尿和碱化尿液的作用。维生素C 1~2g加于500ml溶液中静脉滴入亦可获得酸性尿。

3）血液净化方法：①透析疗法：危重的急性中毒患儿，可采用透析疗法增加毒物排出。腹膜透析较简便易行；血液透析能代替部分肾脏功能，将血液中的有毒物质和代谢废物排出；血液持续净化-持续肾脏替代治疗(CRRT)既可替代肾脏功能，保持内环境稳定，又能清除中小分子量的毒物。②血液灌流法：此法是将患儿血液经过体外循环，用吸附剂吸收毒物后再输回体内；应用指征类似于血液透析，尤其适用于中大分子、脂溶性、与血浆蛋白牢固结合的毒物中毒，这些毒物通过血液透析不能析出，用血液灌流则有效，如有机磷农药、巴比妥类、安定类、抗抑郁药、洋地黄类、茶碱类、酚类等中毒。③血浆置换：能清除患者血浆蛋白结合的毒物，如部分抗生素、降糖药、降压药等。④换血疗法：当中毒不久，血液中毒物浓度极高时，可用换血疗法，但此法需血量极多，临床较少采用。

4）高压氧的应用：在高压氧情况下，血中氧溶解度增高、氧分压增高，促使氧更易于进入组

笔记

织细胞中，从而纠正组织缺氧。可用于一氧化碳、硫化氢、氰化物、氨气等中毒。在一氧化碳中毒时，应用高压氧治疗，可以促使一氧化碳与血红蛋白分离。

3. 特异性解毒剂的应用 见表 18-1。

4. 其他对症治疗 及时处理各种中毒所致的严重症状，如惊厥、呼吸困难、循环衰竭等；若不及时治疗，随时可危及生命。在中毒原因不明或无特效治疗时，对症治疗尤为重要。

表 18-1 常见毒物的解毒剂、剂量及用法

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意点
砷、汞、金、锑、铋、铜、铬、镍、钨、锌	二巯丙醇	每次 3~5mg/kg，深部肌内注射，q4h，常用 5~10 日为 1 疗程
	二巯基丙磺酸钠	每次 5% 溶液 0.1ml/kg，皮下或肌内注射，第 1 日 3~4 次，第 2 日 2~3 次，第 3 日以后每日 1~2 次，共用 3~7 日，总剂量 30~50ml
	二巯基丁酸	10mg/kg，口服，q8h，共 5 日；再 q12h，共 14 日
	硫代硫酸钠	每次 10~20mg/kg，配成 5%~10% 溶液，静脉注射或肌内注射，每日 1 次，3~5 日；或 10~20ml 口服，每日 2 次（口服只能作用于胃肠道内未被吸收的毒物）
铅、锰、铀、镭、钒、钴、铁、硒、镉、铜、铬、汞	依地酸二钠钙（$Ca-Na_2-EDTA$）	每日 1~1.5g/m^2，q12h，肌内注射，共 5 日
	喷替酸钙钠(diethylenetriamine pantaacetic acid，DTPA）	每次 15~30mg/kg，配成 10%~25% 溶液肌内注射，或以生理盐水稀释成 0.2%~0.5% 溶液静脉滴注，每日 2 次，3 日为 1 疗程，间隔 3 日再用第 2 疗程
	去铁胺	15mg/(kg·h)，每日总量不超过 6g
	青霉胺	治疗慢性铅、汞中毒 100mg/(kg·d)，分 4 次口服，5~7 日为 1 疗程
高铁血红蛋白血症（亚硝酸盐、苯胺、非那西丁、硝基苯、安替比林、氯酸盐类、磺胺类等）	亚甲蓝（美蓝）	每次 1~2mg/kg，配成 1% 溶液，静脉注射，或每次 2~3mg/kg，口服；若症状不消失或重现，0.5~1 小时后可再重复
	维生素 C	每日 500~1000mg 加在 5%~10% 葡萄糖溶液内静脉滴注，或每日口服 1~2g（作用比亚甲蓝慢）
氢氰酸及氰酸化合物（桃仁、杏仁、李仁、樱桃仁、枇杷仁、亚麻仁、木薯）	亚硝酸异戊酯	吸入剂用时压碎，每 1~2 分钟吸入 15~30 秒，反复吸入至硝酸钠注射为止
	亚硝酸钠	6~10mg/kg，配成 1% 溶液静脉注射，3~5 分钟注入，每次注射前要准备好肾上腺素，当血压急剧下降时应注射肾上腺素
	硫代硫酸钠	25% 溶液每次 0.25~0.5g/kg，静脉缓慢注射（约 10~15 分钟内注完）
	亚甲蓝（美蓝）	1% 溶液每次 10mg/kg，静脉缓慢注射，注射时观察口唇，至口唇变暗紫色即停止注射
	以上三种药物，最好先注射亚硝酸钠，继之注射硫代硫酸钠，或先注射亚甲蓝，继之注射硫代硫酸钠，重复时剂量减半，注意血压下降时应注射肾上腺素	

笔记

续表

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意点
有机磷化合物类(1605、1059、3911、敌百虫、敌敌畏、乐果、其他有机磷农药)	解磷定	每次15~30mg/kg(成人0.5~1g/kg),配成2.5%溶液静脉缓慢注射或静脉滴注,严重患儿2小时后可重复注射,并与阿托品同时应用,至肌肉颤动停止、意识恢复。氯解磷定可肌内注射
	氯解磷定	
	双复磷	成人每次0.25~0.75g,皮下、肌内或静脉注射均可,儿童酌减
	阿托品	严重中毒:首次剂量0.05~0.1mg/kg,静脉注射,以后每次0.05mg/kg,5~10分钟1次,至瞳孔开始散大,肺水肿消退,改为每次0.02~0.03mg/kg,皮下注射,15~30分钟1次,至意识恢复,改为每次0.01~0.02mg/kg,30~60分钟1次 中度中毒:每次0.03~0.05mg/kg,15~30分钟1次皮下注射,减量指征同上 轻度中毒:每次0.02~0.03mg/kg,口服或皮下注射,必要时重复。以上治疗均为瞳孔散后停药,严密观察24~48小时,必要时应再给药。同时合并应用解磷定比单用阿托品效果好,阿托品的剂量也可以减少
烟碱、毛果芸香碱、新斯的明、毒扁豆碱、槟榔碱、毒蕈	解磷定、氯解磷定或双复磷	对烟碱、新斯的明、毒扁豆碱中毒有效,剂量同上
	阿托品	每次0.03~0.05mg/kg皮下注射,必要时每15~30分钟1次
氟乙酰胺	乙酰胺	每天0.1~0.3g/kg,分2~4次肌内注射,可连续注射5~7日;危重病例第1次可注射0.2g/kg,与解痉药和半胱氨酸合用效果更好
阿托品、莨菪碱类、曼陀罗(颠茄)	毛果芸香碱	每次0.1mg/kg,皮下或肌内注射,15分钟1次
		本药只能对抗阿托品类引起副交感神经作用,对中枢神经中毒症状无效,故应加用短作用的巴比妥类药物,如戊巴比妥钠或异戊巴比妥等
	水杨酸毒扁豆碱	重症患儿用0.5~2mg缓慢静脉注射,至少2~3分钟;如不见效,2~5分钟后再重复一次,一旦见效则停药。复发者缓慢减至最小用量,每30~60分钟1次。能逆转阿托品类中毒引起的中枢神经系统及周围神经系统症状
四氯化碳、草酸盐	葡萄糖酸钙	10%溶液10~20ml加等量的5%~25%葡萄糖溶液静脉缓慢注射
氟化物	氯化钙	3%溶液10~20ml加等量的5%~25%葡萄糖溶液静脉缓慢注射
麻醉剂和镇静剂[阿片、吗啡、可待因、海洛因、哌替啶(度冷丁)、美沙酮、水合氯醛、苯巴比妥(鲁米那)、巴比妥、巴比妥钠、异戊巴比妥、司可巴比妥(速可眠)、硫喷妥钠]	纳洛酮	每次0.01mg/kg,静脉注射,如无效增加至0.1mg/kg,可重复应用,可静脉滴注维持
	烯丙吗啡	每次0.1mg/kg,静脉、皮下或肌内注射,需要时隔10~15分钟再注射1次
氯丙嗪(冬眠灵)、奋乃静	苯海拉明	每次1~2mg/kg,口服或肌内注射,只对抗肌肉震颤

笔记

续表

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意点
苯丙胺（安非他明）	氯丙嗪	每次 0.5~1mg/kg，6 小时 1 次，若已用巴比妥类，剂量应减少
异烟肼	维生素 B_6	剂量等于异烟肼用量
鼠药（敌鼠）	维生素 K_1	10mg/kg 肌内注射，每日 2~3 次
β 受体阻滞剂或钙拮抗剂	胰高血糖素	首剂 0.15mg/kg 静脉应用，以 0.05~0.1mg/(kg·h) 静脉滴注维持
阿司匹林	乙酰唑胺	每次 5mg/kg，口服或肌内注射，必要时 24 小时内可重复 2~3 次
	碳酸氢钠	纠正脱水后若仍有严重酸中毒，可用 5% 碳酸氢钠溶液每次 6ml/kg，静脉滴入，以后必要时可重复 1 次，治疗开始后每半小时查尿一次，使尿保持为碱性，若变为酸性时，应静脉滴入 1.4% 碳酸氢钠溶液 10ml/kg
	乳酸钠	用 1/6mol 浓度的乳酸钠溶液代替上述 1.4% 碳酸氢钠溶液亦可，但效果不如碳酸氢钠
	维生素 K_1	20~50mg 肌内注射，预防出血
一氧化碳（煤气）	氧气	100% 氧气吸入，高压氧舱
肉毒中毒	多价抗肉毒血清	1 万 ~5 万单位肌内注射
河豚中毒	半胱氨酸	成人剂量为 0.1~0.2g 肌内注射，每日 2 次，儿童酌情减量

【中毒的预防】

为了防止儿童中毒的发生，要做好如下几项工作：

1. 管好药品　药品用量、用法或存放不当是造成药物中毒的主要原因。家长切勿擅自给儿童用药，更不可把成人药随便给儿童服用。不要将外用药物装入内服药瓶中。儿科医务人员开处方时，应认真计算不同年龄儿童的用药量，切勿过量；药剂人员应细心核对药量和剂型，耐心向家长说明服用方法。家庭中一切药品皆应妥善存放，不让儿童取到。

2. 农村或家庭日常用的灭虫、灭蚊、灭鼠剧毒药品更要妥善处理，避免儿童接触，各种农药务必按照规定办法使用。

3. 做好识别有毒植物的宣传工作，教育儿童不要随便采食野生植物。

4. 禁止儿童玩耍带毒性物质的用具（如装敌敌畏的小瓶、灭鼠用具等）。

5. 普及相关预防中毒的健康知识教育。

（何庆南）

参考文献

1. Robert M.Kliegman, Bonita M.D.Stanton, Joseph St.Geme, et al.Nelson's Textbook of Pediatrics.19th ed.Philadelphia: W.B.Saunders, 2011.

2. Andrew H.Travers, Thomas D.Rea, Bentley J.Bobrow, et al.Part 4: CPR Overview: 2010 American Heart Association Guidelines for CPR & Emergency Cardiovascular Care. Circulation, 2010, 122: S676-S684.

笔记

3. Marc D.Berg, Stephen M.Schexnayder, Leon Chameides, et al.Part 13 : Pediatric Basic Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for CPR & Emergency Cardiovascular Care.Circulation, 2010, 122 : S862-S875.

4. Monica E.Kleinman, Leon Chameides, Stephen M.Schexnayder, et al.Part 14 : Pediatric Advanced Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for CPR & Emergency Cardiovascular Care.Circulation, 2010, 122 : S876-S908.

笔记

推 荐 网 址

1. 维普信息资源系统
2. 西文生物医学期刊文献服务系统
3. http://www.aap.org
4. http://www.asthmaandallergies.org
5. http://ivacg.ilsi.org
6. http://inacg.ilsi.org
7. http://izincg.ucdavis.edu
8. http://www.americanhaeart.org/cpr
9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov
10. http://gdbwww.gdb.org/gdb
11. http://www.bmn.com
12. http://172.18.2.104
13. http:www.kjmed.com.cn
14. http:www.jkchacha.com
15. http://www.ipna-online.org
16. http://www.aspneph.com
17. http://www.emedicine.com
18. http://medlineplus.gov
19. http://www.chinacdc.net.cn
20. http://www.parasitology.com.cn
21. http://micf.mic.ki.se/Diseases/c3.htm
22. http://www.ginasthma.com
23. http://www.365heart.com
24. http://emedicine.com
25. http://aan.org
26. http:// www.lwpes.org
27. http://www.eurospe.org
28. http://www.appes.org
29. http://www.endojournals.org
30. http://www.ispad.org
31. http://www.who.int/en
32. http://www.unicef.org
33. http://www.sightandlife.org
34. http://www.wikipedia.org
35. http://www.nutritionexplorations.org
36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim
37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review? db=GeneTests
38. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed
39. http://genome.ucsc.edu
40. http://www.neurology.org
41. http://www.uptodate.com
42. http://www.genetests.org
43. http://www.expertconsult.com

附　录

附录一

1. 2005年九市城区7岁以下儿童体格发育测量值($\bar{x} \pm s$)

年龄组	男										女									
	体重		身高		坐高		头围		胸围		体重		身高		坐高		头围		胸围	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
出生	3.33	0.39	50.4	1.7	33.5	1.6	34.5	1.2	32.9	1.5	3.24	0.39	49.7	1.7	33.2	1.6	34	1.2	32.6	1.5
1个月~	5.11	0.65	56.8	2.4	37.8	1.9	38	1.3	37.5	1.9	4.73	0.58	55.6	2.2	37	1.9	37.2	1.3	36.6	1.8
2个月~	6.27	0.73	60.5	2.3	40.2	1.8	39.7	1.3	39.9	1.9	5.75	0.68	59.1	2.3	39.2	1.8	38.8	1.2	38.8	1.8
3个月~	7.17	0.78	63.3	2.2	41.7	1.8	41.2	1.4	41.5	1.9	6.56	0.73	62	2.1	40.7	1.8	40.2	1.3	40.3	1.9
4个月~	7.76	0.86	65.7	2.3	42.8	1.8	42.2	1.3	42.4	2	7.16	0.78	64.2	2.2	41.9	1.7	41.2	1.2	41.4	2
5个月~	8.32	0.95	67.8	2.4	44	1.9	43.3	1.3	43.3	2.1	7.65	0.84	66.2	2.3	42.8	1.8	42.1	1.3	42.1	2
6个月~	8.75	1.03	69.8	2.6	44.8	2	44.2	1.4	43.9	2.1	8.13	0.93	68.1	2.4	43.9	1.9	43.1	1.3	42.9	2.1
8个月~	9.35	1.04	72.6	2.6	46.2	2	45.3	1.3	44.9	2	8.74	0.99	71.1	2.6	45.3	1.9	44.1	1.3	43.9	1.9
10个月~	9.92	1.09	75.5	2.6	47.5	2	46.1	1.3	45.7	2	9.28	1.01	73.8	2.8	46.4	1.9	44.9	1.3	44.6	2
12个月~	10.49	1.15	78.3	2.9	48.8	2.1	46.8	1.3	46.6	2	9.8	1.05	76.8	2.8	47.8	2	45.5	1.3	45.4	1.9
15个月~	11.04	1.23	81.4	3.2	50.2	2.3	47.3	1.3	47.3	2	10.43	1.14	80.2	3	49.4	2.1	46.2	1.4	46.2	2
18个月~	11.65	1.31	84	3.2	51.5	2.3	47.8	1.3	48.1	2	11.01	1.18	82.9	3.1	50.6	2.2	46.7	1.3	47	2
21个月~	12.39	1.39	87.3	3.5	52.9	2.4	48.3	1.3	48.9	2	11.77	1.3	86	3.3	52.1	2.4	47.2	1.4	47.8	2
2.0岁~	13.19	1.48	91.2	3.8	54.7	2.5	48.7	1.4	49.6	2.1	12.6	1.48	89.9	3.8	54	2.5	47.6	1.4	48.5	2.1
2.5岁~	14.28	1.64	95.4	3.9	56.7	2.5	49.3	1.3	50.7	2.2	13.73	1.63	94.3	3.8	56	2.4	48.3	1.3	49.6	2.2
3.0岁~	15.31	1.75	98.9	3.8	57.8	2.3	49.8	1.3	51.5	2.3	14.8	1.69	97.6	3.8	56.8	2.3	48.8	1.3	50.5	2.2
3.5岁~	16.33	1.97	102.4	4	59.2	2.4	50.2	1.3	52.5	2.4	15.84	1.86	101.3	3.8	58.4	2.2	49.2	1.3	51.3	2.4
4.0岁~	17.37	2.03	106	4.1	60.7	2.3	50.5	1.3	53.4	2.5	16.84	2.02	104.9	4.1	59.9	2.3	49.5	1.3	52.1	2.4
4.5岁~	18.55	2.27	109.5	4.4	62.2	2.4	50.8	1.3	54.4	2.6	18.01	2.22	108.7	4.3	61.5	2.4	49.9	1.2	53	2.6
5.0岁~	19.9	2.61	113.1	4.4	63.7	2.4	51.1	1.3	55.5	2.8	18.93	2.45	111.7	4.4	62.7	2.4	50.1	1.3	53.7	2.8
5.5岁~	21.16	2.82	116.4	4.5	65.1	2.5	51.4	1.3	56.6	3	20.27	2.73	115.4	4.5	64.4	2.4	50.4	1.3	54.8	3
6.0~7.0岁	22.51	3.21	120	4.8	66.6	2.5	51.7	1.3	57.6	3.3	21.55	2.94	118.9	4.7	65.8	2.4	50.7	1.3	55.7	3.1

2. 2005年九市郊区7岁以下儿童体格发育测量值($\bar{x}\pm s$)

年龄组	男										女									
	体重		身高		坐高		头围		胸围		体重		身高		坐高		头围		胸围	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
出生	3.32	0.4	50.4	1.8	33.5	1.7	34.3	1.3	32.8	1.5	3.19	0.39	49.8	1.7	33	1.7	33.7	1.3	32.4	1.6
1个月~	5.12	0.73	56.6	2.5	37.7	1.9	38	1.4	37.4	2	4.79	0.61	55.6	2.2	36.9	1.8	37.2	1.2	36.6	1.8
2个月~	6.29	0.75	60.5	2.4	40.1	1.8	39.8	1.3	39.8	2	5.75	0.72	59	2.4	38.9	1.9	38.8	1.3	38.7	1.9
3个月~	7.08	0.82	63	2.3	41.5	1.9	41.1	1.4	41.3	2.1	6.51	0.76	61.7	2.2	40.5	1.8	40.1	1.2	40.2	2
4个月~	7.63	0.89	65	2.3	42.5	1.9	42.2	1.3	42.2	2.1	7.08	0.83	63.6	2.3	41.5	1.8	41.2	1.3	41.1	2
5个月~	8.15	0.93	67	2.2	43.5	1.8	43.2	1.2	42.9	2.1	7.54	0.91	65.5	2.4	42.5	1.9	42.1	1.3	41.8	2.1
6个月~	8.57	1.01	69.2	2.5	44.6	1.9	44.2	1.3	43.7	2.1	7.98	0.94	67.6	2.5	43.5	1.8	43.1	1.3	42.6	2.1
8个月~	9.18	1.07	72.1	2.6	45.9	1.8	45.2	1.3	44.5	2.1	8.54	1.05	70.5	2.7	44.9	1.9	44	1.3	43.5	2.2
10个月~	9.65	1.1	74.7	2.8	47.2	2.1	46	1.3	45.3	2.1	9	1.04	73.2	2.7	46.1	1.9	44.7	1.3	44.2	2
12个月~	10.11	1.15	77.5	2.8	48.4	2.1	46.4	1.3	46.2	2	9.44	1.12	75.8	2.9	47.3	2.1	45.2	1.3	44.9	2
15个月~	10.59	1.2	80.2	3.1	49.7	2.1	46.9	1.3	46.9	2.1	9.97	1.13	78.9	3.1	48.8	2.1	45.8	1.3	45.8	2
18个月~	11.21	1.25	82.8	3.2	51	2.2	47.5	1.2	47.8	2	10.63	1.2	81.7	3.3	50.2	2.2	46.4	1.3	46.7	2.2
21个月~	11.82	1.36	85.8	3.4	52.5	2.2	47.9	1.3	48.3	2.1	11.21	1.27	84.4	3.3	51.5	2.2	46.8	1.3	47.3	2.1
2.0岁~	12.65	1.43	89.5	3.8	54.1	2.3	48.4	1.3	49.2	2.2	12.04	1.38	88.2	3.7	53.2	2.3	47.3	1.3	48.1	2.2
2.5岁~	13.81	1.6	93.7	3.8	55.9	2.3	49	1.3	50.3	2.3	13.18	1.52	92.5	3.7	55	2.3	47.9	1.3	49.1	2.2
3.0岁~	14.65	1.65	97.2	3.9	57	2.3	49.3	1.3	50.9	2.2	14.22	1.66	96.2	3.9	56.2	2.2	48.3	1.3	50	2.2
3.5岁~	15.51	1.77	100.5	4	58.4	2.2	49.7	1.3	51.7	2.3	15.09	1.82	99.5	4.2	57.6	2.3	48.8	1.3	50.7	2.3
4.0岁~	16.49	1.95	104	4.4	59.8	2.4	50.1	1.3	52.5	2.3	15.99	1.89	103.1	4.1	59.1	2.3	49	1.2	51.4	2.4
4.5岁~	17.46	2.17	107.4	4.3	61.3	2.4	50.3	1.3	53.4	2.5	16.84	2.07	106.2	4.5	60.4	2.4	49.4	1.3	52.1	2.4
5.0岁~	18.46	2.32	110.7	4.6	62.7	2.4	50.6	1.3	54.2	2.6	17.85	2.35	109.7	4.6	61.9	2.5	49.6	1.4	52.8	2.6
5.5岁~	19.58	2.72	113.6	4.7	63.9	2.6	50.9	1.4	55	2.8	18.83	2.49	112.7	4.7	63.2	2.5	49.9	1.3	53.6	2.7
6.0~7.0岁	20.79	2.89	117.4	5	65.5	2.6	51.1	1.4	56	2.9	20.11	2.87	116.5	5	64.7	2.6	50.1	1.4	54.5	3

注：摘自中华儿科杂志，2007，45(8)：609.

附　录　二

1. 能量和蛋白质的 RNIs 及脂肪供能比

年龄(岁)	能量 RNI/kcal		蛋白质 RNI/g		脂肪占能量百分比(%)
	男	女	男	女	
0~	95kcal/kg		1.5~3g/(kg·d)		45~50
0.5~					35~40
1~	1100	1050	35	35	
2~	1200	1150	40	40	30~35
3~	1350	1300	45	45	
4~	1450	1400	50	50	
5~	1600	1500	55	55	
6~	1700	1600	55	55	
7~	1800	1700	60	60	25~30
8~	1900	1800	65	65	
9~	2000	1900	65	65	
10~	2100	2000	70	65	
11~	2400	2200	75	75	
14~17	2900	2400	80	80	25~30

2. 几种常量和微量元素的 RNIs 或 AIs

年龄(岁)	钙 AI/mg	铁 AI/mg		碘 RNI/μg	锌 RNI/mg	
0~	300	0.3		50	1.5	
0.5~	400	10		50	8	
1~	600	12		50	9	
4~	800	12		90	12	
7~	800	12		90	13.5	
		男	女		男	女
11~	1000	16	18	120	18	15
14~	1000	20	25	150	19	15.5
18~	800	15	20	150	15	11.5

3. 脂溶性和水溶性维生素的 RNIs 或 AIs

年龄（岁）	维生素A		维生素D	维生素E	维生素B_1		维生素B_2		维生素B_{12}	维生素C	叶酸	烟酸	
	RNI/μgRE		RNI/μg	AI/mg α-TE*	RNI/mg		RNI/mg		AI/μg	RNI/mg	RNI/μgDFE	RNI/mgNE	
0~	400（AI）		10	3	0.2（AI）		0.4（AI）		0.4	40	65（AI）	2（AI）	
0.5~	400（AI）		10	3	0.3（AI）		0.5（AI）		0.5	50	80（AI）	3（AI）	
1~	500		10	4	0.6		0.6		0.9	60	150	6	
4~	600		10	5	0.7		0.7		1.2	70	200	7	
7~	700		10	7	0.9		1		1.2	80	200	9	
11~	700		5	10	1.2		1.2		1.8	90	300	12	
	男	女			男	女	男	女				男	女
14~	800	700	5	14	1.5	1.2	1.5	1.2	2.4	100	400	15	12
18~	800	700	5	14	1.4	1.3	1.4	1.2	2.4	100	400	14	13

注：RNI，推荐摄入量；AI，适宜摄入量；α-TE*=α-生育酚当量；DFE，膳食叶酸当量；NE，烟酸当量；凡表中数字缺如之处表示未制订该参考值；摘自中国营养学会．中国居民膳食营养素参考摄入量．北京：中国轻工业出版社，2000.

附 录 三

脑脊液测定正常值

项目	年龄	正常值	
		法定单位	旧制单位
总量	新生儿	5ml	
	儿童	100~150ml	
压力	新生儿	0.29~0.78kPa	30~80mmH_2O
	儿童	0.69~196kPa	70~200mmH_2O
细胞数	新生儿	(0~34)×10^6/L	0~34/mm^3
	极低体重儿	(0~44)×10^6/L	0~44/mm^3
	婴儿	(0~20)×10^6/L	0~20/mm^3
	儿童	(0~10)×10^6/L	0~10/mm^3
蛋白质总量	新生儿	0.2~1.2g/L	20~120mg/dl
	极低体重儿	0.45~2.27g/L	45~227mg/dl
	儿童	0.2~0.4g/L	20~40mg/dl
糖	婴儿	3.9~5.0mmol/L	70~90mg/dl
	儿童	2.8~4.5mmol/L	50~80mg/dl
氯化物	婴儿	110~122mmol/L	650~720mg/dl
	儿童	117~127mmol/L	690~750mg/dl
比重		1.005~1.009	

附 录 四

血液一般检测正常值

项目	年龄	正常值	
		法定单位	旧制单位
红细胞	新生儿	$(5.2\sim6.4)\times10^{12}$/L	$(5.2\sim6.4)\times10^{9}$/mm^3
	婴儿	$(4.0\sim4.3)\times10^{12}$/L	$(4.0\sim4.3)\times10^{9}$/mm^3
	儿童	$(4.0\sim4.5)\times10^{12}$/L	$(4.0\sim4.5)\times10^{9}$/mm^3
血红蛋白	新生儿	180~190g/L	18~19g/dl
	婴儿	110~120g/L	11~12g/dl
	儿童	120~140g/L	12~14g/dl
细胞压积	1 天	0.48~0.69	48%~69%
	2 天	0.48~0.75	48%~75%
	3 天	0.44~0.72	44%~72%
	~2 个月	0.28~0.42	28%~42%
	6~12 岁	0.35~0.45	35%~45%
白细胞	新生儿	20×10^{9}/L	20 000/ mm^3
	婴儿	$(11\sim12)\times10^{9}$/L	11 000~12 000/mm^3
	儿童	$(8\sim10)\times10^{9}$/L	8000~10 000/mm^3
白细胞分类			
中性粒细胞比例	新生儿 ~ 婴儿	0.31~0.40	31%~40%
	儿童	0.50~0.70	50%~70%
淋巴细胞比例	新生儿 ~ 婴儿	0.40~0.60	40%~60%
	儿童	0.20~0.40	20%~40%
单核细胞比例	2~7 天	0.12	12%
	其后	0.01~0.08	1%~8%
嗜酸性粒细胞比例		0.005~0.05	0.5%~5%
嗜碱性粒细胞比例		0~0.0075	0%~0.75%
嗜酸性粒细胞数目		$(50\sim300)\times10^{6}$/L	50~300/mm^3
网织红细胞比例	新生儿	0.03~0.06	3%~6%
	儿童	0.005~0.015	0.5%~1.5%
血小板		$(100\sim300)\times10^{9}$/L	$(100\sim300)\times10^{3}$/mm^3
HbA		>0.95	>95%
HbA_2		<0.02	<2%
HbF	1 天	0.63~0.92	63%~92%
	5 天	0.65~0.88	65%~88%
	3 周	0.55~0.85	55%~85%
	6~9 周	0.31~0.75	31%~75%
	3~4 个月	<0.02~0.59	<2%~59%
	6 个月	<0.02~0.09	<2%~9%

附 录 五

心电图各波的正常值

	时限(秒)	振幅(mV)	方向	心电位	电轴	钟向转向
P波	0.05~0.09(0.07)	<0.25	Ⅰ、Ⅱ、aVF、V_5~V_6直立，aVR倒置			
PR间期	0.08~0.12(新生儿)					
	0.08~0.14(1岁)					
	0.01~0.16(5岁)					
	0.10~0.18(12岁)					
QRS波群	0.05~0.1	$R_{\mathrm{I}+\mathrm{II}+\mathrm{III}}$>1.5	QRS波群决定心电图电轴，钟向转动新生儿：50%V_1呈Rs型，V_5呈rS型	中间位：	正常：	顺钟向：
				aVL、aVF呈qR型	Ⅰ、Ⅲ主波向上	V_1~V_5呈rS型
					右偏：	aVR呈QR型
					Ⅰ主波向下，Ⅲ主波向上	逆钟向：
					左偏：	V_3~V_6呈qR型
					Ⅰ主波向上，Ⅲ主波向下	
		$R_{\mathrm{I}}+S_{\mathrm{II}}$<3.0	50%V_1~V_5均呈Rs型	横位：	新生儿：+30°~+180°	
				aVL呈qR型		
				aVF呈rS型		
		$R_{\mathrm{II}}+R_{\mathrm{III}}$<4.5		垂直位：		
				aVL呈rS型		
				aVF呈qR型		
		R_{aVF}<2.0(横位)				
		R_{aVF}<2.5(直立位)				
		$R_{V5}+S_{V1}$<4.5				
		R_{V1}<1.0				
		0.2<S_{V1}<1.5				
		$R_{V1}+S_{V5}$<1.5(3~5岁后)				
		R_{V1}<2.5				
		R_{V5}<1.5(新生儿)				
ST段		胸导联抬高<0.25				
		其余导联抬高<0.15				
		下降<0.05				
T波			Ⅰ、Ⅱ、aVF、V_5~V_6直立，aVR倒置			
			新生儿：			
			<3~4天V_1可直立，V_5直立、倒置、低平			
			>3~4天V_1倒置，V_5直立			
U波	0.1~0.3	0.05以下，V_3可达0.2~0.3	与T波一致			
QT间期	0.21~0.38					

中英文名词对照索引

11β- 羟化酶缺乏症　11β-hydroxylase deficiency，11β-OHD　435

17α- 羟化酶缺乏症　17α-hydroxylase deficiency，17α-OHD　435

21- 羟化酶缺乏症　21-hydroxylase deficiency，21-OHD　434

3β- 羟类固醇脱氢酶缺乏症　3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency，3β-HSD　435

B

巴宾斯基征　Babinski 征　34

白血病　leukemia　376

败血症　septicemia　209

伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫　benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes　395

苯丙氨酸　phenylalanine，Phe　158

苯丙酮尿症　phenylketonuria，PKU　158

毕脱斑　Bitot's spots　71

表面活性物质蛋白　surfactant protein，SP　115

病毒性脑炎　viral encephalitis　406

病毒性心肌炎　viral myocarditis　304

病理性黄疸　pathologic jaundice　120

C

C- 反应蛋白　C-reactive protein，CRP　63

参考摄入量　dietary reference intakes，DRIs　50

产毒性大肠埃希菌　enterotoxigenic E. coli，ETEC　252

肠病性肢端皮炎　acrodermatitis enteropathica　82

肠道病毒 71 型　entero virus，EV71　207

肠肝循环　enterohepatic circulation　119

肠套叠　intussusception　191

常频机械通气　conventional mechanical ventilation，CMV　117

常染色体显性遗传　autosomal dominant inheritance　148

常染色体隐性遗传　autosomal recessive inheritance　149

成人疾病胎儿起源学说　developmental original health and diseases，DOHaD　9

持续气道正压　continuous positive airway pressure，CPAP　117

持续胎儿循环　persistent fetal circulation，PFC　96

充血性心力衰竭　congestive heart failure　315

出血性大肠埃希菌　enterohemorrhagic E. coli，EGEC　252

川崎病　Kawasaki disease，KD　181

传染性单核细胞增多症　infectious mononucleosis，IM　203

传染性非典型肺炎　infectious atypical pneumonia　278

串联质谱技术　tandem mass spectrometry，MS/MS　158

磁共振成像　magnetic resonance imaging，MRI　109

促性腺激素　gonadotropin hormone，Gn　426

促性腺激素释放激素　gonadotropin releasing hormone，GnRH　426

D

大于胎龄　large for gestational age，LGA　94

单纯性肥胖　obesity　66

单基因遗传性疾病　single gene disease　148

胆骨化醇　cholecalciferol　74

胆红素脑病　bilirubin encephalopathy　123

蛋白质 - 能量营养不良　protein-energy malnutrition，PEM　61

低出生体重　low birth weight，LBW　93

低氧性呼吸衰竭　hypoxemic respiratory failure　449

地方性先天性甲状腺功能减退症　endemic congenital hypothyroidism　431

癫痫　epilepsy　392

癫痫持续状态　status epilepticus，SE　400

碘缺乏症　iodine deficiency disorders，IDD　83

电子计算机断层扫描　computed tomography，CT　391

动脉导管未闭　patent ductus arteriosus　297

多基因遗传性疾病　multifactorial disease　149

多器官功能衰竭　multiple organ failure，MOF　210

E

EB 病毒　Epstein-Barr virus，EBV　203

鹅口疮　thrush，oral candidiasis　238

儿童高级生命支持　pediatric advanced life support，

PALS 446
儿童基本生命支持 pediatric basic life support，PBLS 446
儿童疾病综合管理 integrated management of childhood illness，IMCI 6

F

法洛四联症 tetralogy of Fallot，TOF 300
房间隔缺损 atrial septal defect 293
房室传导阻滞 AV block 304
非结合胆红素 unconjugated bilirubin 103
非胰岛素依赖性糖尿病 noninsulin-dependent diabetes mellitus，NIDDM 437
非甾体抗炎药 non-steroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs 188
肥胖 obesity 66
肥胖-换氧不良综合征 Pickwickian syndrome 67
肥胖生殖无能症 Fröhlich syndrome 68
肺表面活性物质 pulmonary surfactant，PS 103
肺大疱 pneumatocele 281
肺动脉瓣狭窄 pulmonary stenosis，PS 292
肺曲霉病 pulmonary aspergillosis 228
肺透明膜病 hyaline membrane disease，HMD 102
肺炎 pneumonia 277
肺炎支原体肺炎 mycoplasma pneumoniae pneumonia 286
风湿热 rheumatic fever 181
风湿性疾病 rheumatic diseases 180
佛斯特征 Chvostek 征 80
复温 rewarming 137
腹泻病 diarrhea 251

G

肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration，HLD 160
感染性肺炎 infectious pneumonia 129
感染性心内膜炎 infective endocarditis 307
感染性休克 septic shock 211
高价乙肝免疫球蛋白 HBIG 100
高碳酸血症性呼吸衰竭 hypercapnia respiratory failure 450
高危儿 high risk infant 94
高氧-高通气试验 hyperoxic hyperventilation test 113
高氧试验 hyperoxia test 113
革兰阴性杆菌肺炎 Gram-negative bacillary pneumonia，GNBP 281
弓形虫病 toxoplasmosis 133
功能残气量 functional residual capacity，FRC 115
宫内生长迟缓 intrauterine growth restriction/retardation，IUGR 100
宫外生长迟缓 extrauterine growth retardation / restriction，EUGR 99
钩虫病 ancylostomiasis 234
佝偻病串珠 rachitic rosary 77
孤独症谱系障碍 autistic spectrum disorders，ASD 22
孤立性蛋白尿 isolated proteinuria 323
孤立性血尿 isolated hematuria 323
骨嗜酸性粒细胞肉芽肿 eosinophilic granuloma of bone，EGB 384
冠状病毒 coronavirus 252
光照疗法 phototherapy 125
过敏性紫癜 anaphylactoid purpura 190
过期产儿 post-term infant 93

H

H_2 受体拮抗剂 H_2-receptor blockers 242
韩-薛-柯病 Hand-Schuller-Christian disease，HSC 383
郝氏沟 Harrison's groove 77
亨-舒综合征 Henoch-Schonlein purpura，HSP 190
红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 G-6-PD 362
红细胞游离原卟啉 free erythrocyte protoporphyrin，FEP 357
呼吸道合胞病毒 respiratory syncytial virus，RSV 266
呼吸道合胞病毒肺炎 respiratory syncytial virus pneumonia 284
呼吸机相关肺炎 ventilator associated pneumonia，VAP 117
呼吸窘迫综合征 respiratory distress syndrome，RDS 115
呼吸衰竭 respiratory failure 450
呼吸暂停 apnea 96
花生四烯酸 srachidonic acid，AA 51
化脓性脑膜炎 purulent meningitis 402
换血疗法 exchange transfusion 126
黄体生成素 luteinizing hormone，LH 426
活动消耗 physical activity 50
获得性免疫缺陷综合征 acquired immunodeficiency syndrome，AIDS 169

J

肌电图 electromyography，EMG 146

基础代谢率 BMR 50
基因组印记 genomic imprinting 149
激素 hormone 418
吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome, GBS 410
急性肺组织胞浆菌病 acute pulmonary histoplasmosis 229
急性感染性喉炎 acute infectious laryngitis 268
急性呼吸窘迫综合征 acute respiratory distress syndrome, ARDS 451
急性淋巴细胞白血病 ALL 377
急性气管支气管炎 acute tracheobronchitis 269
急性上呼吸道感染 acute upper respiratory infection, AURI 266
急性肾衰竭 acute renal failure, ARF 345
急性肾小球肾炎 acute glomerulonephritis 322
急性粟粒性肺结核 acute miliary tuberculosis of the lungs 221
急性支气管炎 acute bronchitis 269
急性中毒 acute poisoning 453
脊髓灰质炎 poliomyelitis 198
继发性呼吸暂停 secondary apnea 103
继发性免疫缺陷病 secondary immunodeficiency, SID 169
继发性肾小球疾病 secondary glomerular diseases 323
寄生虫病 parasitic disease 231
甲基丙二酸血症 methylmalonic acidemia, MMA 164
甲状腺功能减退症 hypothyroidism 15
甲状腺激素 thyroid hormone 15
焦虑症 anxiety disorder 88
结核病 tuberculosis 216
结核性脑膜炎 tuberculous meningitis 222
金黄色葡萄球菌肺炎 staphylococcal aureus pneumonia 285
近端肾小管酸中毒 proximal renal tubular acidosis, PRTA 339
惊厥 convulsion 400
巨大儿 macrosomia 93
巨噬细胞活化综合征 macrophage activation syndrome, MAS 188
巨细胞病毒感染 cytomegalovirus infection 131

K

凯尔尼格征 Kernig 征 34
抗利尿激素 antidiuretic hormone, ADH 424
抗利尿激素异常分泌综合征 syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH 280
抗生素相关性腹泻 antibiotic-associated diarrhea, AAD 253
可耐受最高摄入量 tolerable upper intake level, UL 50
咳嗽变异型哮喘 CVA 275
空肠弯曲菌 Campylobacter Jejuni 252
口服补液盐 oral rehydration salts, ORS 47
口炎 stomatitis 238

L

Lennox-Gastaut 综合征 LGS 392
朗格汉斯细胞组织细胞增生症 Langerhans cell histiocytosis, LCH 384
狼疮性肾炎 lupus nephritis 323
勒-雪病 Letterer-Siwe disease, LS 384
类固醇衍生物 secosteroids 74
类胡萝卜素 carotenoid 70
类视黄醇核受体 retinoids X receptor, RXR 70
联合免疫缺陷病 combined immunodeficiency, CID 172
磷酸肌酸激酶同工酶 creatine kinase, CPK-BB 108
流行性腮腺炎 mumps, epidemic parotitis 205
卵泡刺激素 follicle stimulating hormone, FSH 426
轮状病毒 rotavirus 252

M

麻疹 measles 195
麻疹黏膜斑 Koplik's spot 195
麦角骨化醇 ergocalciferol 74
慢性肺疾病 chronic lung disease, CLD 96
慢性肉芽肿病 chronic granulomatous, CGD 171
毛玻璃样 ground glass 116
毛细支气管炎 bronchiolitis 269
弥散加权磁共振 diffusion weighted imaging, DWI 109
弥散性血管内凝血 disseminated intravascular coagulation, DIC 372
觅食反射 rooting reflex 97
泌尿道感染 urinary tract infection, UTI 333
免疫 immunity 167
免疫功能低下 immuno-compromise 169
免疫缺陷病 immunodeficiency, ID 169
免疫性血小板减少症 immune thrombocytopenia, ITP 366

N

蛲虫病 enterobiasis 233
脑电图 electroencephalography, EEG 391

脑干听觉诱发电位 brainstem auditory evoked potential, BAEP 391
脑脊液 cerebral spinal fluid, CSF 390
脑实质出血 intraparenchymal haemorrhage, IPH 111
脑室周围白质软化 periventricular leukomalacia, PVL 108
脑室周围 - 脑室内出血 periventricular-intraventricular haemorrhage, PVH-IVH 108
脑性瘫痪 cerebral palsy 408
黏多糖贮积症 mucopolysaccharidosis, MPS 162
黏附 - 集聚性大肠埃希菌 enteroadherent-aggregative E.coli, EAEC 252
念珠菌病 candidiasis 226
尿崩症 diabetes insipidus, DI 424
尿道炎 urethritis 333
脓气胸 pyopneumothorax 280
脓胸 empyema 280

P

排泄消耗 excreta 50
膀胱输尿管反流 vesicoureteral reflux, VUR 334
膀胱炎 cystitis 333
疱疹性口腔炎 herpetic stomatitis 239
疱疹性咽峡炎 herpangina 267
胚胎生发基质 germinal matrix, GM 110
皮肤黏膜淋巴结综合征 mucocutaneous lymphnode syndrome, MCLS 192
平均需要量 estimated average requirement, EAR 50

Q

期前收缩 premature beat 309
脐炎 omphalitis 144
气道高反应性 airway hyperresponsiveness, AHR 271
气相色谱 - 质谱技术 gas chromatography mass spectrometry, GC/MS 158
潜伏结核感染 latent tuberculosis infection 225
侵袭性大肠埃希菌 enteroinvasive E.coli, ETEC 252
青春期 adolescence, puberty 86
青年成熟期发病型糖尿病 maturity-onset diabetes of youth, MODY 437
去氨加压素 desmopressin 21
曲霉病 aspergillosis 228
全面性癫痫伴热性惊厥附加症 generalized epilepsies with febrile seizures plus, GEFS+ 397
全面性发作 generalized seizures 394
全球哮喘防治创议 Global Initiative for Asthma, GINA 271
全身炎症反应综合征 systemic inflammatory response syndrome, SIRS 209
缺铁性贫血 iron deficiency anemia, IDA 355

R

Reye 综合征 Reye syndrome 408
染色体病 chromosomal disorders 148
热性惊厥 febrile seizure, FS 401
人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus, HIV 169
人类偏肺病毒 human meta-pneumovirus, hMPV 269
溶血尿毒综合征 hemolytic uremic syndrome, HUS 341

S

散发性先天性甲状腺功能减退症 sporadic congenital hypothyroidism 430
沙门菌 salmonella 252
沙眼衣原体 chlamydia trachomatis, CT 134
伤害 injury 91
深部真菌病 deep mycosis 225
神经性贪食症 bulimia nervosa 89
神经性厌食症 anorexia nervosa 89
神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase, NSE 108
肾病综合征 nephrotic syndrome, NS 322
肾小管酸中毒 renal tubular acidosis, RTA 338
肾小球滤过率 glomerular filtration rate, GFR 320
肾盂肾炎 pyelonephritis 333
生理性黄疸 physiological jaundice 119
生长迟缓 stunting 63
生长激素 growth hormone, GH 420
生长激素缺乏症 growth hormone deficiency, GHD 420
生长激素释放激素 GHRH 420
生长激素释放抑制激素 somatostatin, SRIH or GHIH 420
湿肺 wet lung 116
十二指肠溃疡 duodenal ulcer, DU 244
食管 - 气管联合导气管 esophageal-tracheal combitube, ETC 449
食物热力作用 thermic effect of feeding, TEF 50
视黄醇 retinol 70
视黄醇结合蛋白 retinol- binding protien, RBP 70

视黄醛 retinal 70
视黄酸 retinoic acid, RA 70
视黄酸核受体 retinoic acid receptor, RAR 70
视黄酯 retinyl ester 70
视觉诱发电位 visual evoked potential, VEP 391
适宜摄入量 adequate intake, AI 50
适于胎龄 appropriate for gestational age, AGA 94
室间隔缺损 ventricular septal defect 295
室性期前收缩 ventricular premature beat 309
室性心动过速 ventricular tachycardia 312
水痘 chickenpox, varicella 201
水痘-带状疱疹病毒 varicella-zoster virus, VZV 201
睡眠障碍 sleep disorder, SD 22

T

胎粪吸入综合征 meconium aspiration syndrome, MAS 112
糖尿病 diabetes mellitus, DM 3
糖尿病母亲婴儿 infant of diabetic mother, IDM 115
糖原贮积症 glycogen storage disease, GSD 121
特发性矮身材 idiopathic short stature, ISS 423
特发性性早熟 idiopathic precocious puberty 427
特发性血小板减少性紫癜 idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP 366
体感诱发电位 somatosensory evoked potential, SEP 391
体重低下 underweight 62
头颅血肿 cephalhematoma 145
推荐摄入量 recommended nutrient intake, RNI 50

W

外周性性早熟 peripheral precocious puberty 427
完全性大动脉转位 complete transposition of the great arteries, c-TGA 302
晚期新生儿 late newborn 94
围生期 perinatal period 1
维生素 A 缺乏症 vitamin A deficiency disorder 69
维生素 D 缺乏性手足搐搦症 tetany of vitamin D deficiency 79
未成熟儿 preterm infant; premature infant 95
未确定阴离子 undetermined anion, UA 39
胃溃疡 gastric ulcer, GU 244
胃食管反流 gastroesophageal reflux, GER 59
胃炎 gastritis 242
握持反射 grasp reflex 16
无症状性菌尿 asymptomatic bacteriuria 333
物质滥用 substance abuse 90

X

X 连锁显性遗传 X-linked dominant inheritance 149
X 连锁隐性遗传 X-linked recessive inheritance 144
吸吮反射 sucking reflex 34
先天性肥厚性幽门狭窄 congenital hypertrophic pyloric stenosis 246
先天性睾丸发育不全综合征 Klinefelter syndrome 156
先天性甲状腺功能减退症 congenital hypothyroidism 25
先天性巨结肠 congenital megacolon 250
先天性梅毒 congenital syphilis 134
先天性肾病综合征 congenital nephrotic syndrome 323
先天性肾上腺皮质增生症 congenital adrenal hyperplasia, CAH 15
先天性心脏病 congenital heart disease, CHD 291
线粒体病 mitochondrial disease 149
腺病毒肺炎 adenovirus pneumonia 284
消化性溃疡 peptic ulcer 242
消瘦 wasting 63
小脑出血 cerebellar hemorrhage, CH 111
小于胎龄 small for gestational age, SGA 93
心肺复苏 cardiopulmonary resuscitation, CPR 445
心理社会发育障碍 disturbed psychosocial development 88
心律失常 cardiac arrhythmia 309
心内膜弹力纤维增生症 endocardial fibroelastosis 306
心内膜炎 endocarditis 306
新生儿 neonate, newborn 93
新生儿败血症 neonatal septicemia 127
新生儿持续肺动脉高压 persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN 112
新生儿出血症 hemorrhagic disease of the newborn 139
新生儿低钙血症 neonatal hypocalcemia 143
新生儿低血糖 neonatal hypoglycemia 141
新生儿高血糖 neonatal hyperglycemia 142
新生儿寒冷损伤综合征 neonatal cold injury syndrome 135
新生儿坏死性小肠结肠炎 neonatal necrotizing enterocolitis, NEC 137
新生儿黄疸 neonatal jaundice 119
新生儿颅内出血 intracranial haemorrhage of the newborn 110
新生儿破伤风 neonatal tetanus 131
新生儿缺氧缺血性脑病 hypoxic-ischemic encephalopathy,

HIE 107
新生儿溶血病 hemolytic disease of newborn，HDN 122
新生儿衣原体感染 chlamydial infection 134
新生儿硬肿症 sclerema neonatorum 135
新生儿暂时性呼吸困难 transitory tachypnea of newborn，TTN 95
新生儿暂时性呼吸增快 transient tachypnea of newborn，TTN 116
新生儿窒息 asphyxia of newborn 102
新生儿重症监护室 neonatal intensive care unit，NICU 25
性染色体 sex chromosome 9
性早熟 sexual precocity 15
血管内皮细胞 endothelium of blood vessels 192
血浆鱼精蛋白副凝试验 plasma protamine paracoagulation，3P 试验 212
血尿 hematuria 161
血清磷酸肌酸激酶同工酶 creatine kinase 108
血清嗜异性凝集试验 heterophil agglutination test，HAT 204
血清铁 serum iron，SI 71
血清铁蛋白 serum ferritin，SF 188
血清总铁结合力 total iron binding capacity，TIBC 355
血友病 hemophilia 140

Y

Y 连锁遗传 Y-linked inheritance 149
咽结合膜热 pharyngo-conjunctival fever 267
严重急性呼吸综合征 severe acute respiratory syndrome，SARS 278
氧疗 oxygen therapy 109
一氧化氮吸入 inhaled nitric oxide，iNO 114
衣原体肺炎 chlamydial pneumonia 286
胰岛素样生长因子 insulin-like growth factor，IGF 101
胰岛素样生长因子结合蛋白 insulin-like growth factor binding protein，IGFBP 101
胰岛素依赖性糖尿病 insulin dependent diabetes mellitus，IDDM 437
遗传性疾病 genetic disease 148
遗传代谢病 inborn errors of metabolism，IEM 156
遗传性球形红细胞增多症 hereditary spherocytosis，HS 360
遗传性肾小球疾病 hereditary glomerular disease 323
遗传性生长激素缺乏 HGHD 421
乙肝病毒相关性肾炎 HBV-associated glomerulonephritis 323
抑郁症 depression 89
阴离子间隙 anion gap，AG 44
隐球菌病 cryptococcosis 227
隐球菌性脑膜炎 cryptococcal meningitis 224
婴儿肝炎综合征 infantile hepatitis syndrome 260
婴儿痉挛 infantile spasm 80
婴儿先天性高胰岛素血症 congenital hyperinsulinism of infancy，CHI 141
营养 nutrition 26
营养素 nutrients 50
营养性巨幼细胞性贫血 nutritional megaloblastic anemia 358
营养性维生素 D 缺乏性佝偻病 rickets of vitamin D deficiency 74
硬膜下出血 subdural hemorrhage，SDH 111
拥抱反射 moro reflex 34
幽门螺杆菌 helicobacter pylori，Hp 244
幼年特发性关节炎 juvenile idiopathic arthritis，JIA 184
原发型肺结核 primary pulmonary tuberculosis 220
原发性呼吸暂停 primary apnea 103
原发性免疫缺陷病 primary immunodeficiency，PID 169
原发性肾小球疾病 primary glomerular disease 322
原发性蛛网膜下腔出血 primary subarachnoid haemorrhage，SAH 111
原发综合征 primary complex 220
远端肾小管酸中毒 distal renal tubular acidosis，dRTA 338

Z

早产儿 preterm infant 14
早产儿视网膜病 retinopathy of prematurity，ROP 99
早期新生儿 early newborn 39
造血干细胞移植 hematological stem cell transplantation，HSCT 383
阵发性室上性心动过速 paroxysmal supraventricular tachycardia 311
正常肠道菌群 normal intestind microflora 252
症状性泌尿道感染 symptomatic urinary tract infection 333
支气管充气征 air bronchogram 116
支气管肺发育不良 bronchopulmonary dysplasia，BPD 96
支气管肺炎 bronchopneumonia 278
支气管哮喘 bronchial asthma 271
质子泵抑制剂 proton pump inhibitors，PPI 242

致病性大肠埃希菌　enteropathogenic E.coli，EPEC　252
中毒型细菌性痢疾　bacillary dysentery，toxic type　214
中枢神经系统白血病　central nervous system leukemia，CNSL　380
中枢性性早熟　central precocious puberty，CPP　427
中性温度　neutral temperature　97
重症肌无力　myasthenia gravis，MG　413
注意缺陷多动障碍　attention-deficit hyperactivity disorder，ADHD　21
转铁蛋白饱和度　transferrin saturation，TS　355
紫癜性肾炎　purpura nephritis　323
足月儿　full term infant　14
组织胞浆菌病　histoplasmosis　229
组织细胞增生症 X　histiocytosis X　384

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

1. 医用高等数学／第6版
2. 医学物理学／第8版
3. 基础化学／第8版
4. 有机化学／第8版
5. 医学生物学／第8版
6. 系统解剖学／第8版
7. 局部解剖学／第8版
8. 组织学与胚胎学／第8版
9. 生物化学与分子生物学／第8版
10. 生理学／第8版
11. 医学微生物学／第8版
12. 人体寄生虫学／第8版
13. 医学免疫学／第6版
14. 病理学／第8版
15. 病理生理学／第8版
16. 药理学／第8版
17. 医学心理学／第6版
18. 法医学／第6版
19. 诊断学／第8版
20. 医学影像学／第7版
21. 内科学／第8版
22. 外科学／第8版
23. 妇产科学／第8版
24. 儿科学／第8版
25. 神经病学／第7版
26. 精神病学／第7版
27. 传染病学／第8版
28. 眼科学／第8版
29. 耳鼻咽喉头颈外科学／第8版
30. 口腔科学／第8版
31. 皮肤性病学／第8版
32. 核医学／第8版
33. 流行病学／第8版
34. 卫生学／第8版
35. 预防医学／第6版
36. 中医学／第8版
37. 医学计算机应用／第5版
38. 体育／第5版
39. 医学细胞生物学／第5版
40. 医学遗传学／第6版
41. 临床药理学／第5版
42. 医学统计学／第6版
43. 医学伦理学／第4版
44. 临床流行病学与循证医学／第4版
45. 康复医学／第5版
46. 医学文献检索与论文写作／第4版
47. 卫生法／第4版
48. 医学导论／第4版
49. 全科医学概论／第4版
50. 麻醉学／第3版
51. 急诊与灾难医学／第2版
52. 医患沟通
53. 肿瘤学概论 *

全套教材均为卫生部“十二五”规划教材
全套教材（除 * 外）均为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

策划编辑 刘 水 郝巨为　封面设计 李 蹊 郭 淼
责任编辑 刘 水 卢冬娅　版式设计 赵京津 魏红波

本书附赠网络增值服务，激活方法：
1. 注册并登录人卫医学网教育频道（edu.ipmph.com）
2. 点击进入“网络增值服务”，搜索找到本书
3. 点击“激活”并输入“激活码”





ISBN 978-7-117-17136-6
9 787117 171366
定 价：66.00 元